HARRISON

GASTROENTEROLOGIE ŞI HEPATOLOGIE

Ediţia a II-a

DAN L. LONGO
ANTHONY S. FAUCI

Scanned with OKEN Scanner

HARRISON GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

După *Harrison'Principles of Internal Medicine*, ed. a 18-a

Editori

DAN L. LONGO, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, New England Journal of Medicine, Boston, Massachusetts

ANTHONY S. FAUCI, MD
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

DENNIS L. KASPER, MD
William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School; Director, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

STEPHEN L. HAUSER, MD
Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California

J. LARRY JAMESON, MD, PhD
Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, University of Pennsylvania School of Medicine; Executive Vice-President of the University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania

JOSEPH LOSCALZO, MD, PhD
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

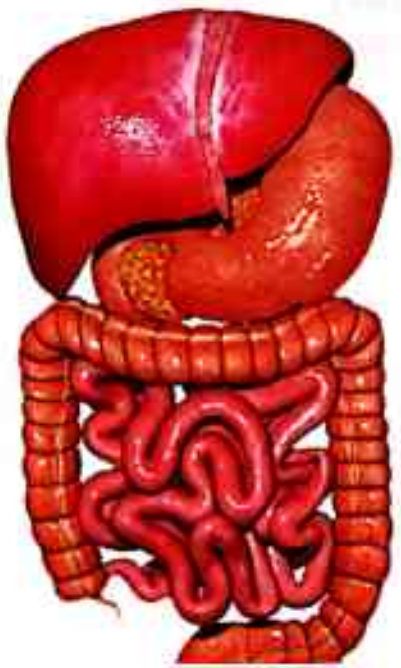
EDITOR ASOCIAT

Carol A. Langford, MD, MHS
Harold C. Schott Chair
Associate Professor of Medicine
Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

HARRISON

GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE

Ediția a II-a



Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

HARRISON'S GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY, SECOND EDITION
Dan L. Longo, Anthony S. Fauci
Copyright © 2013 by McGraw-Hill Education. All right reserved.

HARRISON. GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE
Dan L. Longo, Anthony S. Fauci
Copyright © 2017 Editura **ALL**
Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
LONGO, DAN L.
Harrison – Gastroenterologie și hepatologie / Dan L. Longo, Anthony S. Fauci; trad.: Anca Matei. – București: Editura ALL, 2017
Index
ISBN 978-606-587-290-5

I. Fauci, Anthony S.
II. Matei, Anca (trad.)

616.3

Grupul Editorial **ALL**:
Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,
sector 6, cod 060512 – București
Tel.: 021 402 26 00
Fax: 021 402 26 10
www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

fi/editura.all
allcafe.ro

CUPRINS

Colaboratori ix

Prefață xiii

Prefață la ediția în limba română xv

SECȚIUNEA I
MANIFESTĂRI ESENȚIALE ALE BOLILOR GASTROINTESTINALE

1 Durerea abdominală 2
William Silen

2 Manifestările orale ale bolii 8
Samuel C. Durso

3 Atlas al manifestărilor bucale ale bolilor. 21
Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz

4 Disfagia. 27
Ikuo Hirano, Peter J. Kahrilas

5 Greața, vărsăturile și indigestia 32
William L. Hasler

6 Diareea și constipația 41
Michael Camilleri, Joseph A. Murray

7 Hemoragia gastrointestinală 57
Loren Laine

8 Icterul. 62
Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

9 Distensia abdominală și ascita 70
Kathleen E. Corey, Laurence S. Friedman

10 Scăderea involuntară în greutate. 75
Russell G. Robertson, J. Larry Jameson

SECȚIUNEA A II-A
EVALUAREA PACIENTULUI CU SINDROAME ALE TRACTULUI DIGESTIV

11 Abordarea pacientului cu boli gastrointestinale 80
William L. Hasler, Chung Ouyang

12 Endoscopia gastrointestinală 89
Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian

SECȚIUNEA A III-A
BOLILE TRACTULUI DIGESTIV

13 Bolile esofagului 112
Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano

14 Boala ulceroasă și afecțiuni asociate. 127
John Del Valle

15 Tulburări de absorbție 156
Henry J. Binder

16 Testul Schilling. 177
Henry J. Binder

17 Boala inflamatorie intestinală 179
Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

18 Sindromul de colon iritabil 204
Chung Ouyang

19 Boala diverticulară și afecțiunile anorectale frecvente. 212
Susan L. Gearhart

20 Insuficiența vasculară mezenterică. 223
Susan L. Gearhart

21 Obstrucția intestinală acută. 227
William Silen

22 Apendicita acută și peritonita 231
William Silen

SECȚIUNEA A IV-A
INFECȚIILE TRACTULUI DIGESTIV

23 Bolile diareice infecțioase acute și toxiinfecțiile alimentare bacteriene. 238
Regina C. LaRocque, Edward T. Ryan, Stephen B. Calderwood

24 Infecția cu *Clostridium difficile*, inclusiv colita pseudomembranoasă. 247
Dale N. Gerding, Stuart Johnson

25 Infecțiile și abcesele intraabdominale. 253
Miriam J. Baron, Dennis L. Kasper

26 Infecția cu *Helicobacter pylori* 262
John C. Atherton, Martin J. Blaser

27 Salmonelozele. 269
David A. Pegues, Samuel I. Miller

Scanned with OKEN Scanner

28 Shigelioza 279
Philippe Sansonetti, Jean Bergounioux

29 Infecția cu *Campylobacter* și microorganismele înrudite 285
Martin J. Blaser

30 Holera și alte vibrioze 290
Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan

31 Gastroenteritele virale 299
Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

32 Amibiaza și infestații cu amibe vii 306
Samuel L. Stanley, Jr.

33 Infestațiile intestinale cu protozoare și trichomoniaza 313
Peter F. Weller

34 Infestațiile intestinale cu nematode 320
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

SECȚIUNEA A V-A
EVALUAREA PACIENTULUI CU BOALĂ HEPATICĂ

35 Abordarea pacientului cu boală hepatică 330
Marc Ghany, Jay H. Hoofnagle

36 Evaluarea funcției hepatice 340
Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

SECȚIUNEA A VI-A
BOLILE FICATULUI ȘI ALE ARBORELUI BILIAR

37 Hiperbilirubinemiile 348
Allan W. Wolkoff

38 Hepatitele virale acute 357
Jules L. Dienstag

39 Hepatita indusă de toxice și medicamente 385
Jules L. Dienstag

40 Hepatita cronică 397
Jules L. Dienstag

41 Boala hepatică alcoolică 427
Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell

42 Ciroza și complicațiile sale 431
Bruce R. Bacon

43 Atlas de biopsii hepatice 446
Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan

44 Bolile genetice, metabolice și infiltrative care afectează ficatul 453
Bruce R. Bacon

45 Bolile veziculei biliare și ale ductelor biliare 458
Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

SECȚIUNEA A VII-A
TRANSPLANTUL HEPATIC

46 Transplantul hepatic 476
Jules L. Dienstag, Raymond T. Chung

SECȚIUNEA A VIII-A
BOLILE PANCREASULUI

47 Abordarea pacientului cu boală pancreatică 490
Norton J. Greenberger, Darwin L. Conwell, Peter A. Banks

48 Pancreatita acută și cronică 496
Norton J. Greenberger, Darwin L. Conwell Bechien U. Wu, Peter A. Banks

SECȚIUNEA A IX-A
BOLILE NEOPLAZICE ALE TRACTULUI GASTROINTESTINAL

49 Cancerul de tract gastrointestinal 518
Robert J. Mayer

50 Tumorile hepatice și ale căilor biliare 535
Brian I. Carr

51 Cancerul de pancreas 547
Irene Chong, David Cunningham

52 Tumorile endocrine ale tractului gastrointestinal și ale pancreasului 552
Robert T. Jensen

SECȚIUNEA A X-A
NUTRIȚIA

53 Necesitățile nutriționale și evaluarea alimentației 576
Johanna Dwyer

Scanned with OKEN Scanner

54 Deficitul şi excesul de vitamine şi minerale 585
Robert M. Russell, Paolo M. Suter

55 Malnutriţia şi evaluarea nutriţională 601
Douglas C. Heimburger

56 Terapia nutriţională enterală şi parenterală 610
Bruce R. Bistrian, David F. Driscoll

SECŢIUNEA A XI-A
OBEZITATEA ŞI TULBURĂRILE DE ALIMENTAŢIE

57 Biologia obezităţii 624
Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

58 Evaluarea şi managementul obezităţii 634
Robert F. Kushner

59 Tulburările de alimentaţie 643
B. Timothy Walsh, Evelyn Attia

60 Sindromul metabolic 650
Robert H. Eckel

Anexă
Examene de laborator de importanţă clinică. 659
Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Robert C. Basner, Andrew J. Einstein

Recapitulare şi autoevaluare 685
Charles Wiener, Cynthia D. Brown, Anna R. Hemnes

Index 729

Scanned with OKEN Scanner

COLABORATORI

Numerele din paranteze se referă la capitolul scris de fiecare colaborator.

John C. Atherton, MD, FRCP
Nottingham Digestive Diseases Centre Biomedical Research Unit (NDDC BRU), University of Nottingham and Nottingham University Hospitals NHS Trust, Nottingham, United Kingdom [26]

Evelyn Attia, MD
Professor of Clinical Psychiatry, Columbia College of Physicians and Surgeons; Weill Cornell Medical College, New York, New York [59]

Bruce R. Bacon, MD
James F. King, MD Endowed Chair in Gastroenterology; Professor of Internal Medicine, St. Louis University Liver Center, St. Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri [42, 44]

Peter A. Banks, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [47, 48]

Miriam J. Baron, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [25]

Robert C. Basner, MD
Professor of Clinical Medicine, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [Appendix]

Jean Bergounioux, MD, PhD
Pediatric Intensive Care Unit, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France [28]

Atul K. Bhan, MBBS, MD
Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director of Immunopathology, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [43]

Henry J. Binder, MD
Professor Emeritus of Medicine; Senior Research Scientist, Yale University, New Haven, Connecticut [15, 16]

Bruce R. Bistrian, MD, PhD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Clinical Nutrition, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [56]

Martin J. Blaser, MD
Frederick H. King Professor of Internal Medicine; Chair, Department of Medicine; Professor of Microbiology, New York University School of Medicine, New York, New York [26, 29]

Richard S. Blumberg, MD
Chief, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [17]

Cynthia D. Brown, MD
Assistant Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [Review and Self-Assessment]

Stephen B. Calderwood, MD
Morton Swartz MD Academy Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [23]

Michael Camilleri, MD
Atherton and Winifred W. Bean Professor; Professor of Medicine and Physiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [6]

Brian I. Carr, MD, PhD, FRCP
Professor of Oncology and Hepatology, IRCCS De Bellis Medical Research Institute, Castellana Grotte, Italy [50]

Irene Chong, MRCP, FRCR
Clinical Research Fellow, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London and Sutton, United Kingdom [51]

Raymond T. Chung, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Hepatology; Vice Chief, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [46]

Darwin L. Conwell, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [47, 48]

Kathleen E. Corey, MD, MPH
Clinical and Research Fellow, Harvard Medical School; Fellow, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [9]

David Cunningham, MD, FRCP
Professor of Cancer Medicine, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London and Sutton, United Kingdom [51]

John Del Valle, MD
Professor and Senior Associate Chair of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, Michigan [14]

Jules L. Dienstag, MD
Carl W. Walter Professor of Medicine and Dean for Medical Education, Harvard Medical School; Physician, Gastrointestinal Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [38-40, 43, 46]

David F. Driscoll, PhD
Associate Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worchester, Massachusetts [56]

Samuel C. Durso, MD, MBA
Mason F. Lord Professor of Medicine; Director, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [2, 3]

Johanna Dwyer, DSc, RD
Professor of Medicine (Nutrition), Friedman School of Nutrition Science and Policy, Tufts University School of Medicine; Director, Frances Stern Nutrition Center, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [53]

Scanned with OKEN Scanner

Robert H. Eckel, MD
Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Division of Cardiology; Professor of Physiology and Biophysics, Charles A. Boettcher, II Chair in Atherosclerosis, University of Colorado School of Medicine, Anschutz Medical Campus, Director Lipid Clinic, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado [60]

Andrew J. Einstein, MD, PhD
Assistant Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Department of Medicine, Division of Cardiology, Department of Radiology, Columbia University Medical Center and New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Appendix]

Jeffrey S. Flier, MD
Caroline Shields Walker Professor of Medicine and Dean, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [57]

Lawrence S. Friedman, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Assistant Chief of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Chair, Department of Medicine, Newton-Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts [9]

Sonia Friedman, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [17]

Susan L. Gearhart, MD
Assistant Professor of Colorectal Surgery and Oncology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [19, 20]

Dale N. Gerding, MD
Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Associate Chief of Staff for Research and Development, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [24]

Marc G. Ghany, MD, MHSc
Staff Physician, Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [35]

Roger I. Glass, MD, PhD
Director, Fogarty International Center, Bethesda, Maryland [31]

Norton J. Greenberger, MD
Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [45, 47, 48]

William L. Hasler, MD
Professor of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [5, 11]

Douglas C. Heimburger, MD, MS
Professor of Medicine; Associate Director for Education and Training, Vanderbilt Institute for Global Health, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [55]

Anna R. Hemnes, MD
Assistant Professor, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [Review and Self-Assessment]

Ikuo Hirano, MD
Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [4, 13]

Jay H. Hoofnagle, MD
Director, Liver Diseases Research Branch, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [35]

J. Larry Jameson, MD, PhD
Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, University of Pennsylvania School of Medicine; Executive Vice President of the University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania [10]

Robert T. Jensen, MD
Digestive Diseases Branch, National Institute of Diabetes; Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [52]

Stuart Johnson, MD
Associate Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Staff Physician, Edward Hines, Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [24]

Peter J. Kahrilas, MD
Gilbert H. Marquardt Professor in Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [4, 13]

Marshall M. Kaplan, MD
Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts [8, 36]

Dennis L. Kasper, MD, MA (Hon)
William Ellery Channing Professor of Medicine and Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School; Director, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [25]

Alexander Kratz, MD, PhD, MPH
Associate Professor of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York, New York [Appendix]

Robert F. Kushner, MD, MS
Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [58]

Loren Laine, MD
Professor of Medicine, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, California [7]

Regina C. LaRocque, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [23]

Mark E. Mailliard, MD
Frederick F. Paustian Professor; Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, University of Nebraska College of Medicine, Omaha, Nebraska [41]

Eleftheria Maratos-Flier, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Endocrinology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [57]

Robert J. Mayer, MD
Stephen B. Kay Family Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [49]

Samuel I. Miller, MD
Professor of Genome Sciences, Medicine, and Microbiology, University of Washington, Seattle, Washington [27]

Scanned with OKEN Scanner

Joseph A. Murray, MD
Professor of Medicine, Departments of Internal Medicine and Immunology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [6]

Thomas B. Nutman, MD
Head, Helminth Immunology Section; Head, Clinical Parasitology Unit, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [34]

Chung Owyang, MD
H. Marvin Pollard Professor of Internal Medicine; Chief, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [11, 18]

Umesh D. Parashar, MBBS, MPH
Lead, Viral Gastroenteritis Epidemiology Team, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [31]

Gustav Paumgartner, MD
Professor Emeritus of Medicine, University of Munich, Munich, Germany [45]

David A. Pegues, MD
Hospital Epidemiologist, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [27]

Michael A. Pesce, PhD
Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Columbia University Medical Center, New York, New York [Appendix]

Daniel S. Pratt, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [8, 36]

Russell G. Robertson, MD
Vice President for Medical Affairs, Rosalind Franklin University of Medicine and Science; Dean, Chicago Medical School, Chicago, Illinois [10]

Robert M. Russell, MD
Professor Emeritus of Medicine and Nutrition, Tufts University, Boston, Massachusetts; Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [54]

Edward T. Ryan, MD, DTM&H
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Director, Tropical and Geographic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [23, 30]

Philippe Sansonetti, MD, MS
Professor, Collège de France; Institut Pasteur, Paris, France [28]

William Silen, MD
Johnson and Johnson Professor Emeritus of Surgery, Harvard Medical School, Auburndale, Massachusetts [1, 21, 22]

Michael F. Sorrell, MD
Robert L. Grissom Professor of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska [41]

Samuel L. Stanley, Jr., MD
President, Stony Brook University, Stony Brook, New York [32]

Paolo M. Suter, MD, MS
Professor, Clinic and Policlinic of Internal Medicine, University Hospital, Zurich, Switzerland [54]

Mark Topazian, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [12]

Matthew K. Waldor, MD, PhD
Edward H. Kass Professor of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School and Howard Hughes Medical Institute, Boston, Massachusetts [30]

B. Timothy Walsh, MD
Professor, Department of Psychiatry, College of Physicians and Surgeons, Columbia University; New York State Psychiatric Institute, New York, New York [59]

Peter F. Weller, MD
Chief, Infectious Disease Division; Chief, Allergy and Inflammation Division, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [33, 34]

Charles M. Wiener, MD
Dean/CEO Perdana University Graduate School of Medicine, Selangor, Malaysia; Professor of Medicine and Physiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [Review and Self-Assessment]

Allan W. Wolkoff, MD
Professor of Medicine and Anatomy and Structural Biology; Associate Chair of Medicine for Research; Chief, Division of Gastroenterology and Liver Diseases, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York [37]

Louis Michel Wong Kee Song, MD
Associate Professor, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [12]

Bechien U. Wu, MD
Instructor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [48]

Janet A. Yellowitz, DMD, MPH
Associate Professor; Director, Geriatric Dentistry, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland [3]

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Harrison – Principiile medicinei interne (HPIM) constituie de peste 60 de ani o sursă de informații respectabilă legată de principiile și practicile medicale pentru mulți medici specialiști și rezidenți. Totuși, cu scopul de a acoperi spectrul larg al medicinei, cartea are mai mult de 3000 de pagini. Au apărut mai multe produse derivate din lucrarea principală adaptate la diverse utilizări pentru surse de informații medicale. Întreaga carte plus o colecție extinsă de informații vizuale și textuale suplimentare sunt disponibile sub forma *Harrison's Online*, o componentă a ofertei McGraw-Hill's Access Medicine. În plus, ediția a 18-a a *HPIM* este acum disponibilă pe iPad. O versiune condensată a *HPIM*, numită *Harrison – Manual de Medicină*, a fost publicată în format tipărit, potrivit pentru buzunarul halatului, și în mai multe formate electronice (PDA, Blackberry, iPhone). Un partener pentru *HPIM* care servește ca ghid pentru testele standardizate din medicină, *HPIM Self-Assessment and Board Review*, este un instrument eficient de studiu care scoate în evidență domenii importante din medicină discutate în *HPIM*. Toate aceste produse Harrison păstrează spectrul larg de subiecte prezentate în „cartea-mamă" *HPIM*.

În anul 2006, pentru prima dată, editorii *HPIM* au experimentat extragerea unor părți din lucrare, axate pe o subspecialitate specifică de medicină internă. Produsele acelui efort, *Harrison's Endocrinology, Harrison's Rheumatology* și *Harrison's Neurology* au fost foarte bine primite de publicul interesat de specialitățile medicale respective. Prin urmare, în 2009 s-a extins conceptul de publicare pe secțiuni, cu tratate din alte specialități ale medicinei interne, inclusiv *Harrison's Gastroenterology and Hepatology*, pe baza ediției a 17-a din *HPIM*. Aceste volume, de asemenea, au apărut pentru a servi nevoilor multor cititori. Prin urmare, vom continua publicarea de cărți orientate spre subspecialități ale medicinei interne.

Potrivit unui raport al National Institute of Diabetes and Digestive and Renal Diseases, pentru fiecare 100 de locuitori din Statele Unite, au existat 35 de vizite la medicul de familie și 5 internări în spital la care s-a diagnosticat o boală digestivă. În anul 2004, bolile digestive au cauzat mai mult de 236 000 de decese. Astfel, formarea în disciplinele gastroenterologie și hepatologie este esențială pentru orice medic internist sau generalist, și chiar pentru cei de alte subspecialități ale medicinei interne.

Această nouă ediție are ca scop reunirea capitolelor legate de gastroenterologie și hepatologie din ediția a 18-a a *HPIM* într-un tratat convenabil ca dimensiuni pentru un studiu concentrat pe această subspecialitate medicală. Cartea este organizată în 60 de capitole și 11 secțiuni: (I) Manifestări esențiale ale bolilor gastrointestinale, (II) Evaluarea pacientului cu sindroame ale tractului digestiv, (III) Bolile tractului digestiv, (IV) Infecțiile tractului digestiv, (V) Evaluarea pacientului cu boală hepatică, (VI) Bolile ficatului și ale arborelui biliar, (VII) Transplantul hepatic, (VIII) Boile pancreasului, (IX) Bolile neoplazice ale tractului gastrointestinal, (X) Nutriția și (XI) Obezitatea și tulburările de alimentație.

La informațiile prezentate în această lucrare au contribuit medici/autori care au făcut descoperiri notabile personale în domeniile lor de expertiză. Capitolele reflectă analize notabile ale unor participanți activi la dezvoltarea extraordinară a unor noi informații cu privire la genetică, biologie celulară, fiziopatologie și tratament care au caracterizat medicina din ultimii 20 de ani. În plus față de valoarea didactică a capitolelor, cartea are și o secțiune de întrebări-test, răspunsuri, precum și explicația răspunsurilor corecte pentru a facilita învățarea și pentru a ajuta cititorul în pregătirea pentru examenele standardizate.

Gastroenterologia și hepatologia, la fel ca multe alte domenii ale medicinei, suferă schimbări rapide. Noile tehnologii imagistice, dezvoltarea de noi medicamente, precum și aplicarea informațiilor despre patogeneza moleculară pentru a detecta boala precoce și pentru a preveni bolile la persoanele cu risc sunt doar câteva dintre progresele care au avut un impact asupra practicii gastroenterologiei. Medicii aplică acum tehnici endoscopice în moduri care au fost de neimaginat în trecut inclusiv efectuarea de intervenții chirurgicale fără o incizie, operații care cândva necesitau chirurgie majoră cu o morbiditate și cheltuieli adăugate. Ritmul descoperirilor cere ca medicii să fie angajați într-o autoeducație aproape continuă. Este speranța noastră că această carte îi va ajuta în acest proces.

Suntem recunoscători lui Kim Davis și James Shanahan de la McGraw-Hill pentru ajutorul oferit la realizarea acestei cărți.

Mulțumim dr. Chung Owyang de la Universitatea din Michigan, dr. Jay Hoofnagle de la Institutul Național de Sănătate și dr. Dennis Kasper de la Harvard Medical School, pentru discuțiile utile în modelarea conținutului acestui volum.

Dan L. Longo,
Anthony S. Fauci

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ LA EDIȚIA ÎN LIMBA ROMÂNĂ

Harrison's Principles of Internal Medicine (Harrison - Principiile Medicinei Interne) este recunoscută ca o lucrare esențială pentru formarea medicului tânăr (studenți, rezidenți), dar și pentru menținerea în actualitate a medicului specialist.

Cartea în discuție s-a impus prin concizie și prin selecția dintre datele recente numai a celor verificate prin studii riguroase. Aceste date sunt actualizate la intervale de 3-4 ani, cu prilejul editării noilor ediții; intervalul de 3-4 ani este suficient pentru ca datele recent lansate să fie verificate prin studii și, în consecință, respinse ori acceptate în noua ediție.

Oferind în minimum de spațiu un maximum de noțiuni prezentate într-o manieră didactică, lucrarea este preferată ca bază de informare rapidă, actuală și eficientă.

Editarea separată a capitolelor privind diverse specialități oferă o mai bună accesibilitate, evitând manipularea întregii cărți care cuprinde circa 3000 de pagini.

Editarea separată în traducerea în limba română a părții referitoare la gastroenterologie și hepatologie reprezintă un progres în instrucția în aceste domenii. Sunt actualizate clinica și fiziopatologia bolilor tubului digestiv și ale bolilor hepatice, noi metode terapeutice (noile terapii antivirale antivirus hepatitic C, transplantul de intestin, transplantul de pancreas total și cel de insule pancreatice, chirurgia minim invazivă - laparoscopia, chirurgia endoscopică transluminală prin orificii naturale combinată sau nu cu chirurgia laparoscopică), noi metode de explorare (enterografia și colonografia prin rezonanță magnetică nucleară, capsula endoscopică, enteroscopia, noi tehnici în endoscopia diagnostică și cea intervențională, ecografia cu contrast, elastografia hepatică, ecoendoscopia, noi markeri tumorali ș.a.).

Pentru a întări caracterul formator al textului a fost adăugată o secțiune conținând întrebări sub formă de test și s-au oferit și răspunsurile care sunt însoțite de explicații.

Editarea în limba română a capitolelor privind gastroenterologia și hepatologia din ediția a 18-a a *Harrison's Principles of Internal Medicine* reprezintă un consistent sprijin în formarea și menținerea permanentă în actualitate a studenților și a tuturor medicilor și, mai ales, a celor din domeniul gastroenterologiei.

Prof. Dr. Dan Olteanu,
Spitalul Universitar de Urgență București

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

AVERTISMENT

Medicina este o știință aflată în permanentă schimbare. Pe măsură ce noi lucrări de cercetare și experiențe clinice ne măresc cunoașterea, sunt necesare modificări ale tratamentelor medicamentoase. Autorii și editorii acestei lucrări au verificat sursele considerate de încredere, în eforturile lor de a oferi informații complete și în general în conformitate cu standardele acceptate în momentul publicării. Totuși, având în vedere posibilele erori umane sau modificările conceptelor din știința medicală, nici autorii, nici editorul și nicio altă parte implicată în pregătirea sau publicarea acestei lucrări nu pot garanta în totalitate că informațiile conținute sunt precise sau complete și își declină responsabilitatea pentru orice eroare sau omisiune și pentru rezultatele obținute din utilizarea informațiilor conținute în această lucrare. Cititorii sunt încurajați să confirme informația conținută aici cu alte surse. De aceea, cititorii sunt sfătuiți să verifice înainte de utilizare prospectul inclus în cutia oricărui medicament, pentru a fi siguri că informația conținută în această lucrare este corectă și nu au fost realizate modificări în ceea ce privește dozele recomandate sau contraindicațiile administrării. Această recomandare este în special importantă în privința medicamentelor noi sau folosite mai puțin.

Întrebările și răspunsurile din secțiunea „Recapitulare și autoevaluare" au fost preluate din Wiener C.M., Brown C.D., Hemnes A.R. (ed.). *Harrison's Self-Assessment and Board Review*,18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, ISBN 978-0-07-177195-5.

Pictogramele globale solicită atenție sporită asupra diferențelor esențiale epidemiologice și clinice în practica medicală din întreaga lume.

Pictogramele genetice identifică o problemă medicală cu o relație genetică explicită.

SECȚIUNEA I

MANIFESTĂRI ESENȚIALE ALE BOLILOR GASTROINTESTINALE

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 1
DUREREA ABDOMINALĂ

William Silen

Interpretarea corectă a durerii abdominale acute este dificilă. Puține alte situații clinice necesită o judecată mai profundă, deoarece cele mai catastrofice evenimente pot fi ascunse de semne și simptome subtile. O anamneză detaliată și meticulos executată și un examen fizic atent sunt de o mare importanță. Clasificarea etiologică din **Tabelul 1-1**, deși incompletă, reprezintă o bază în evaluarea pacienților cu dureri abdominale

CÂTEVA MECANISME ALE DURERII CU ORIGINEA ÎN ABDOMEN

Inflamația peritoneului parietal

Durerea din inflamația peritoneului parietal are caracter permanent și ascuțit, și este localizată direct la nivelul locului inflamat; localizarea sa este posibilă deoarece este transmisă prin nervii somatici care inervează peritoneul parietal. Intensitatea durerii depinde de tipul și de cantitatea de material la care suprafața peritoneală este expusă într-o perioadă de timp. De exemplu, eliberarea bruscă în cavitatea peritoneală a unei cantități mici de acid gastric steril determină o durere mai mare decât aceeași cantitate de materii fecale contaminate. Sucul pancreatic activ enzimatic induce mai multă durere și inflamație decât aceeași cantitate de bilă sterilă care nu conține enzime puternice. Sângele și urina sunt de obicei atât de slabe, încât trec nedetectate dacă nu au un contact brusc și masiv cu peritoneul. În cazul contaminării bacteriene, ca în bolile inflamatorii pelviene, durerea este cel mai frecvent de intensitate scăzută la începutul bolii, până când multiplicarea bacteriană determină eliberarea de substanțe iritante.

Rata cu care materialul iritant este aplicat în peritoneu este importantă. Ulcerul peptic perforat poate asocia un tablou clinic diferit depinzând doar de rapiditatea cu care sucul gastric intră în cavitatea peritoneală.

Durerea din inflamația peritoneală este invariabil accentuată de presiune sau de schimbările în tensiune ale peritoneului, fie că este produsă prin palpare sau prin mișcare, ca în tuse sau strănut. Pacientul cu peritonită stă întins liniștit în pat, preferând să evite mișcarea, în contrast cu pacientul cu colică, ce se poate zvârcoli neîncetat.

O altă caracteristică a iritației peritoneale este spasmul tonic reflex al musculaturii abdominale localizat la nivelul segmentului de corp interesat. Intensitatea spasmului muscular tonic ce acompaniază inflamația peritoneală depinde de localizarea procesului inflamator, de rata de dezvoltare și de integritatea sistemului nervos. Spasmul de la un apendice retrocecal perforat sau de la un ulcer perforat în sacul peritoneal inferior poate fi minim sau absent din cauza efectului viscerelor protectoare interpuse. Un proces într-un curs lent de dezvoltare adeseori atenuează gradul de spasm muscular. Urgențele abdominale majore precum ulcerul perforat pot fi asociate cu durere sau spasm muscular minim sau nedetectabil în cazul bolilor grave, la pacienții vârstnici slăbiți sau la pacienții psihotici.

Obstrucția viscerelor cavitare

Durerea din obstrucția organelor cavitare abdominale este clasic descrisă ca fiind intermitentă, colicativă. Totuși, lipsa unui caracter de crampă nu trebuie să inducă în eroare deoarece distensia viscerelor cavitare poate produce durere constantă cu doar câteva exacerbări ocazionale. Nu este la fel de bine localizată ca durerea din inflamația peritoneului parietal.

Durerea colicativă din obstrucția intestinului subțire este de obicei periombilicală sau supraombilicală și este slab localizată. Pe măsură ce intestinul devine progresiv dilatat cu pierderea tonusului muscular, natura colicativă a durerii poate scădea. Prin suprapunerea strangulării peste obstrucție, durerea se poate extinde în regiunea lombară inferioară dacă apare tracțiune a rădăcinii mezenterului. Durerea colicativă din obstrucția colonică este de o intensitate mai redusă decât cea a intestinului subțire și este frecvent localizată în zona infraombilicală. Iradierea lombară a durerii este obișnuită în obstrucția colonică.

Distensia *bruscă* a tractului biliar produce o durere stabilă mai curând decât o durere colicativă, prin urmare, termenul

TABEL 1-1

CAUZE IMPORTANTE ALE DURERII ABDOMINALE

Durerea cu originea în abdomen	
Inflamarea peretelui peritoneal	Anomalii vasculare
Contaminare bacteriană	Embolie sau tromboză
Perforarea apendicelui sau alte viscere perforate	Ruptură vasculară
Boli inflamatorii pelviene	Presiune sau ocluzie torsională
Iritație chimică	Siclemie
Ulcer perforat	Perete abdominal
Pancreatită	Contorsiunea sau tracțiunea mezenterului
Mittleschmerz	Traumatism sau infecție musculară
Obstrucție mecanică a viscerelor cavitare	Distensia suprafețelor viscerale, de exemplu, prin hemoragie
Obstrucția intestinului subțire sau gros	Capsula hepatică sau renală
Obstrucția tractului biliar	Inflamația unui organ
Obstrucția ureterului	Apendicită
	Febră tifoidă
	Tiflită (cecită)
Durere iradiată din surse extraabdominale	
Cardiotoracică	Pleurezie
Infarct miocardic acut	Pneumotorax
Miocardită, endocardită, pericardită	Empiem
Insuficiență cardiacă	Boli esofagiene, spasm, ruptură, inflamație
Pneumonie	Genital
Embolie pulmonară	Torsiune de testicul
Cauze metabolice	
Diabet	Insuficiență suprarenaliană acută
Uremie	Febră familială mediteraneeană
Hiperlipidemie	Porfirie
Hiperparatiroidism	Deficiența inhibitorului de C1 esterază (edem angioneurotic)
Cauze neurologice/psihiatrice	
Zona zoster	Compresie a măduvei spinării sau a rădăcinilor nervoase
Tabes dorsalis (mielopatie sifilitică)	Boli funcționale
Cauzalgie	Boli psihiatrice
Radiculită prin infecție sau artrită	
Cauze toxice	
Intoxicația cu plumb	
Insecte sau animale veninoase	
Păianjenul Văduva-neagră	
Mușcătura de șarpe	
Mecanisme incerte	
Sevraj narcotic	
Accident vascular după expunerea la căldură	

de colică biliară este derutant. Distensia acută a vezicii biliare determină de obicei o durere în hipocondrul drept cu iradiere spre regiunea posterioară dreaptă a toracelui sau spre extremitatea scapulei drepte, dar nu rar și medial. Distensia canalului biliar comun este frecvent asociată cu durere în epigastru iradiată în partea superioară a regiunii lombare. Variații considerabile sunt frecvente, totuși, astfel că o diferențiere între acestea poate fi imposibilă. Durerea subscapulară tipică sau iradierea lombară este adeseori absentă. În distensia graduală a tractului biliar, cum se întâmplă în carcinomul de cap de pancreas, durerea poate fi absentă sau apare doar o vagă senzație dureroasă în epigastru sau în hipocondrul drept. Durerea din distensia ductului pancreatic este similară cu cea descrisă pentru distensia canalului biliar comun, dar, în plus, este frecvent accentuată de poziția culcat și ameliorată de poziția șezând.

Obstrucția vezicii urinare determină durere surdă, suprapubiană, de obicei de intensitate joasă. Agitația, fără o durere specificată, poate fi uneori singurul semn a distensiei vezicii urinare la pacientul debil. Prin contrast, obstrucția porțiunii

Scanned with OKEN Scanner

intravezicale a ureterului se caracterizează prin durere severă suprapubiană și în flancuri care iradiază spre penis, scrot sau partea interioară a coapsei superioare. Obstrucția joncțiunii pieloureterale se resimte ca durere în unghiul costovertebral, pe când obstrucția ultimei porțiuni a ureterului asociază durere în flancuri care adesea se extinde de aceeași parte a abdomenului.

Anomalii vasculare

O impresie greșită frecventă, în ciuda experienței ample contrare, este că durerea asociată cu anomaliile vasculare intraabdominale este bruscă și catastrofică. Durerea din embolia sau tromboza arterei mezenterice superioare sau cea din ruptura iminentă a anevrismului aortei abdominale poate fi severă sau difuză. Totuși, la fel de frecvent, pacientul cu ocluzie a arterei mezenterice superioare are o durere slabă continuă sau crampe difuze două sau trei zile înaintea colapsului vascular sau înainte de apariția semnelor de inflamație peritoneală. Disconfortul inițial, aparent nesemnificativ, este determinat de hiperperistaltism mai curând decât de inflamația peritoneală. Într-adevăr, absența sensibilității sau a rigidității în prezența durerii continue și difuze la un pacient ce pare a avea o boală vasculară este destul de caracteristică pentru ocluzia arterei mezenterice superioare. Durerea abdominală cu iradiere spre regiunea sacrală, spre flancuri sau spre zona genitală ar trebui să semnaleze întotdeauna posibila prezență a rupturii de anevrism al aortei abdominale. Această durere poate persista pe o perioadă de câteva zile până când se produce ruptura sau colapsul.

Peretele abdominal

Durerea care provine de la nivelul peretelui abdominal este de obicei constantă și supărătoare. Mișcarea, ortostatismul prelungit și presiunea accentuează disconfortul și spasmul muscular. În cazul hematomului localizat în teaca mușchilor drepți abdominali, acum cel mai frecvent întâlnit în terapia anticoagulantă, o formațiune poate fi prezentă în cadranul abdominal inferior. Implicarea simultană a mușchilor din alte zone ale corpului ajută la diferențierea miozitei peretelui abdominal de procese intraabdominale ce pot determina durere în aceeași regiune.

DUREREA IRADIATĂ ÎN BOLILE ABDOMINALE

Durerea iradiată spre abdomen din torace, coloana vertebrală sau zona genitală poate ridica probleme de diagnostic deoarece boli ale părții superioare a cavității abdominale, precum colecistita acută sau ulcerul perforat, asociază adesea complicații intratoracice. Un important dicton, deși frecvent uitat, este posibilitatea existenței unei boli intratoracice la pacienții cu durere abdominală, în special la cei cu durere în zona superioară a abdomenului. O chestionare și examinare sistemică orientată către detectarea infarctului miocardic sau pulmonar, a pneumonici, a pericarditei sau a bolilor esofagiene (cele mai frecvente boli intratoracice care maschează urgențele abdominale) vor oferi suficiente indicii pentru a stabili diagnosticul corect. Pleurita diafragmatică, urmare a pneumoniei sau a infarctului pulmonar, poate determina durere în hipocondrul drept și în zona supraclaviculară, cea din urmă trebuind deosebită de durerea subscapulară iradiată din distensia acută a tractului biliar extrahepatic. Pentru o decizie finală asupra originii durerii abdominale, poate fi nevoie de observații chibzuite și planificate pe o perioadă de câteva ore, timp în care întrebările și examinările repetate vor determina diagnosticul sau vor sugera examinările de laborator adecvate.

Durerea iradiată de origine toracică este frecvent însoțită de durere în hemitoracele implicat, cu respirație redusă, cu scăderea marcată a mișcărilor toracice în comparație cu bolile abdominale. În plus, spasmul aparent al musculaturii abdominale cauzat de durerea iradiată scade în timpul fazei inspiratorii a respirației dacă este de origine abdominală. Palparea zonei de durere iradiată în abdomen de obicei nu accentuează durerea, iar în multe situații pare că o calmează. Bolile toracice și bolile abdominale coexistă frecvent și pot fi uneori greu sau imposibil de diferențiat. De exemplu, pacientul cunoscut cu boală a tractului biliar are adeseori durere epigastrică din cauza infarctului miocardic, ori colica biliară poate iradia către zona precordială, către umărul stâng la un pacient ce a suferit anterior de angină pectorală.

Durerea iradiată din coloana vertebrală, care adesea implică iritarea sau compresia unei rădăcini nervoase, este intensificată caracteristic de anumite mișcări precum tuse, strănut, efort și este asociată cu hiperestezia la nivelului dermatomului implicat. Durerea iradiată în abdomen de la testicul sau veziculele seminale este în general accentuată de o ușoară presiune la nivelul acestor organe. Disconfortul abdominal are un caracter surd și este slab localizat.

CRIZELE METABOLICE ABDOMINALE

Durerea de origine metabolică poate simula aproape orice tip de afecțiune intraabdominală. Pot fi implicate câteva mecanisme. În anumite situații, precum hiperlipemia, însăși boala metabolică poate fi însoțită de procese intraabdominale precum pancreatita, ceea ce poate conduce la laparatomie inutilă dacă nu este recunoscută. Deficitul de C1 esteraza asociat cu edemul angioneurotic este frecvent însoțit de episoade de durere abdominală severă. Ori de câte ori cauza durerii abdominale este obscură, trebuie întotdeauna luată în considerare o cauză metabolică. Durerea abdominală este de asemenea marcă a febrei familiale mediteraneene.

Problema diagnosticului diferențial este adesea greu de rezolvat. Durerea din porfirie și cea din intoxicația cu plumb sunt dificil de diferențiat de obstrucția intestinală deoarece hiperperistaltismul sever este o caracteristică proeminentă a celor trei. Durerea din uremie sau din diabet este nespecifică, iar durerea sau sensibilitatea își schimbă

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

frecvent localizarea și intensitatea. Acidoza diabetică poate fi precipitată de apendicita acută sau de obstrucția intestinală, astfel că, dacă rezolvarea rapidă a durerii abdominale nu este posibilă prin corecția anomaliilor metabolice, o problemă organică subiacentă trebuie suspectată. Mușcătura păianjenului Văduva-neagră produce o durere intensă și rigiditate a musculaturii abdominale și a spatelui, o zonă rar implicată în bolile intraabdominale.

CAUZE NEUROGENE

Cauzalgia apare în bolile care afectează nervii senzitivi. Are caracter de arsură și este de obicei limitată la zona de distribuție a unui anumit nerv periferic. Stimulii normali, precum atingerea sau schimbarea temperaturii, pot fi transformați în acest tip de durere care este des prezentă la pacienții imobilizați. Demonstrarea durerii cutanate spațiate neregulat poate fi singura indicație a unei leziuni nervoase vechi, subliniind cauzalgia. Deși durerea poate fi precipitată de palparea blândă, rigiditatea musculaturii abdominale este absentă, iar respirația nu este influențată. Distensia abdominală este neobișnuită, iar durerea nu are nicio legătură cu ingestia de alimente.

Durerea care provine de la nervii spinali sau rădăcinile nervoase începe și trece brusc și este de tip lancinant. Poate fi cauzată de herpes zoster, o accentuare a artritei, tumori, hernia nucleului pulpos, diabet sau sifilis. Nu se asociază cu ingestia alimentelor, distensie abdominală sau modificări de respirație. Spasmul muscular sever, ca cel din criza gastrică din tabes dorsalis, este comun, dar este fie ameliorat, fie neaccentuat de palparea abdominală.

Durerea este accentuată de mișcarea coloanei vertebrale și este adesea restrânsă la câteva dermatoame. Hiperestezia este foarte frecventă.

Durerea de cauze funcționale nu se conformează niciunui model anterior menționat. Mecanismul este greu de definit. Sindromul intestin iritabil (IBS) este o afecțiune gastrointestinală funcțională caracterizată prin durere abdominală și mișcări intestinale modificate. Diagnosticul se bazează pe criterii clinice (Cap. 18) după excluderea unor anomalii structurale demonstrabile. Episoadele de durere abdominală sunt adesea determinate de stres, iar durerea variază considerabil ca tip și locație. Greața și vărsăturile sunt rare. Sensibilitatea localizată și spasmul muscular sunt inconstante sau absente. Cauzele IBS sau ale altor manifestări funcționale adiacente nu sunt cunoscute.

ABORDAREA PACIENTULUI Durere abdominală

Puține boli abdominale necesită intervenții active urgente astfel încât o abordare ordonată să fie abandonată, oricât de bolnav ar fi pacientul. Doar acei pacienți cu hemoragii intraabdominale (de exemplu, ruptura unui anevrism) trebuie duși imediat în sala de operații, dar, în aceste situații, sunt necesare doar câteva minute pentru o evaluare a stării critice a problemei. În aceste circumstanțe trebuie înlăturate toate obstacolele, trebuie obținut acces venos adecvat pentru suplinirea cu lichide și trebuie începută intervenția chirurgicală. Mulți pacienți de acest tip au murit în departamentul de radiologie ori în camera de urgență în timp ce așteptau examinări ce nu sunt necesare, precum electrocardiogramă sau CT. *Nu sunt contraindicații ale intervenției chirurgicale atunci când este prezentă hemoragia abdominală masivă.* Din fericire, aceste situații sunt relativ rare. Aceste comentarii nu se referă la hemoragiile digestive care pot fi controlate prin alte mijloace (Cap. 7).

Nimic nu va înlocui o anamneză ordonată, minuțioasă, detaliată, care este mult mai valoroasă decât orice test de laborator sau radiografic. Acest tip de anamneză este laborios și consumator de timp, făcându-l nu prea popular, chiar dacă, în majoritatea cazurilor, un diagnostic corect poate fi pus doar pe baza anamnezei. Diagnosticul durerii abdominale susținut prin computer tomograf nu furnizează un avantaj peste examenul clinic. În cazul durerii abdominale acute, un diagnostic este stabilit în cele mai multe situații, pe când la pacienții cu durere cronică, succesul nu este atât de frecvent. IBS este una dintre cele mai comune cauze de durere abdominală și trebuie avută mereu în minte (Cap. 18). Localizarea durerii poate ajuta în limitarea diagnosticului diferențial (**Tabel 1-2**), totuși, *cronologia secvențiată* a evenimentelor în istoria pacientului este mai importantă decât accentuarea localizării durerii. Dacă examinatorul este suficient de calm și fără grabă, dacă adresează întrebările adecvate și ascultă, atunci pacientul va oferi adesea diagnosticul. O atenție deosebită trebuie acordată regiunilor extraabdominale care pot fi responsabile pentru durerea abdominală. O istorie exactă a ciclului menstrual la paciente este esențială. Narcoticele și analgezicele nu trebuie evitate până la stabilirea unui diagnostic clar și definitv, o confuzie a diagnosticului din cauza analgeziei adecvate este improbabilă.

La examenul clinic, o simplă inspecție a pacientului, de exemplu, faciesul, poziția în pat, mișcările respiratorii, oferă indicii valoroase. Cantitatea de informații ce pot fi obținute este direct proporțională cu blândețea și seriozitatea examinatorului. Odată ce un pacient cu inflamație peritoneală a fost examinat brusc, un examen precis făcut de un alt examinator devine aproape imposibil. Obținerea unei sensibilități dureroase la palparea bruscă a unui pacient suspectat cu peritonită este chinuitoare și nu este necesară. Aceeași informație poate fi obținută prin percuția blândă a abdomenului (sensibilitate de rebound la o scară mai mică), o manevră care poate fi mult mai precisă și mai localizată. Cerând pacientului să tușească, se va obține o sensibilitate dureroasă fără a mai fi nevoie de poziționarea mâinii pe abdomen. Mai mult,

TABEL 1-2

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL DURERII ABDOMINALE ÎN FUNCȚIE DE LOCALIZARE

Hipocondrul drept	Epigastrul	Hipocondrul stâng
Colecistită	Ulcer peptic	Infarct splenic
Colangită	Gastrită	Ruptură splenică
Pancreatită	BRGE	Abces splenic
Pneumonie/empiem	Pancreatită	Gastrită
Pleurită/pleurodinie	Infarct miocardic	Ulcer gastric
Abces subdiafragmatic	Pericardită	Pancreatită
Hepatită	Ruptură de anevrism aortic	Abces subdiafragmatic
Sindrom Budd-Chiari	Esofagită	
Flancul drept	**Periombilical**	**Flancul stâng**
Apendicită	Apendicită la debut	Diverticulită
Salpingită	Gastroenterită	Salpingită
Hernie inghinală	Obstrucție intestinală	Hernie inghinală
Sarcină ectopică	Ruptură de anevrism aortic	Sarcină ectopică
Nefrolitiază		Nefrolitiază
Boală inflamatorie intestinală		Sindrom de intestin iritabil
Limfadenită mezenterică		Boală inflamatorie intestinală
Tiflită		
Durere difuză nelocalizată		
Gastroenterită	Malarie	
Ischemie mezenterică	Febră familială mediteraneeană	
Obstrucție intestinală	Boli metabolice	
Peritonită	Boli psihiatrice	
Diabet zaharat		

Abrevieri: BRGE, boala de reflux esofagian.

demonstrarea forțată a sensibilității dureroase va induce un spasm protector la nivelul inervației și va îngrijora pacientul la care această sensibilitate nu este prezentă. O veziculă biliară palpabilă poate fi ratată dacă palparea este atât de bruscă, încât spasmul muscular voluntar se suprapune peste rigiditatea musculară involuntară.

La fel ca la anamneză, examenului clinic trebuie să i se acorde un timp suficient. Semnele abdominale pot fi minime, dar, totuși, dacă sunt însoțite de simptome consistente, pot fi extrem de însemnate. Semnele abdominale pot fi virtual sau total absente în caz de peritonită pelviană, astfel că *un examen pelvian și rectal atent este obligatoriu la orice pacient cu durere abdominală*. Durerea la examenul pelvian sau rectal în absența altor semne abdominale poate fi dată de o apendicită perforată, diverticulită, torsiune de chist ovarian etc.

O atenție deosebită trebuie acordată prezenței sau absenței, calității și frecvenței zgomotelor peristaltice. Auscultarea abdomenului este unul dintre cele mai revelatoare aspecte din examenul fizic al unui pacient cu durere abdominală. Urgențe precum strangularea obstrucției intestinului subțire sau perforarea apendicelui pot să se întâmple în prezența unor zgomote peristaltice normale. Invers, când partea proximală a intestinului superior de obstrucție devine marcat destinsă și edematoasă, zgomotele peristaltice își pierd caracteristicele de borborisme și devin slabe sau absente, chiar și dacă peritonita nu este prezentă. De obicei, debutul brusc al peritonitei chimice severe se asociază cu un abdomen silențios. Evaluarea statusului de hidratare al pacientului este important.

Examenele de laborator pot fi importante în evaluarea pacientului cu dureri abdominale; totuși, cu câteva excepții, ele stabilesc rar un diagnostic. Leucocitoza nu ar trebui să fie singurul factor de decizie în vederea efectuării sau nu a unei intervenții chirurgicale. Un număr de celule albe > 20 000/μL poate fi observat la perforația unui organ, dar și pancreatita, colecistita acută, boala inflamatorie pelviană și infarctul intestinal pot asocia leucocitoză marcată. Un număr normal al celulelor albe nu este rar în cazuri de perforație a viscerelor abdominale. Diagnosticul anemiei poate fi mult mai util decât numărătoarea de celule albe, în special când este combinat cu istoricul.

Examenul de urină poate arăta starea de hidratare sau poate exclude boala renală severă, diabetul zaharat sau infecția urinară. Ureea serică, glicemia și valorile bilirubinei serice pot fi utile. Valorile amilazei serice pot fi crescute și în alte boli în afară de pancreatită, de exemplu în ulcerul perforat, obstrucția prin strangulare a intestinu-

Scanned with OKEN Scanner

lui, colecistita acută; totuși, valori crescute ale amilazei serice nu exclud necesitatea unei operații. Determinarea lipazei serice poate avea o acuratețe mai mare decât cea a amilazei serice.

Radiografiile abdominale simple, în ortostatism sau în decubit lateral pot fi utile în caz de obstrucție intestinală, ulcer perforat, precum și într-o varietate de alte afecțiuni. De obicei, ele nu sunt necesare la pacienți cu apendicită acută sau hernii externe strangulate. În situații rare, examenul cu bariu sau cu substanțe de contrast solubile în apă al tractului gastrointestinal superior poate arăta obstrucție intestinală parțială și se pot evita diagnostice de alte cauze. Dacă există orice suspiciune de obstrucție colonică, administrarea orală de bariu trebuie evitată. Pe de altă parte, în cazul suspiciunii de obstrucție colonică (fără perforație), o clismă cu bariu poate pune diagnosticul.

În absența unui traumatism, lavajul peritoneal a fost înlocuit ca mijloc diagnostic de ecografie, CT și laparoscopie. Ecografia s-a dovedit utilă în detectarea hipertrofiei veziculei biliare sau a pancreasului, a prezenței litiazei biliare, a hipertrofiei ovariene sau a unei sarcini tubare. Laparoscopia este utilă mai ales în diagnosticul afecțiunilor pelviene precum chisturi ovariene, sarcini tubare, salpingită și apendicită acută. Scanările radioizotopice hepatobiliare cu acid iminodiacetic (HIDA) pot ajuta la diferențierea colecistitei acute de pancreatita acută. CT poate arăta un pancreas mărit, o ruptură splenică, un perete colonic sau apendicular îngroșat, striații ale mezocolonului sau mezoapendicelui caracteristice diverticulitei sau apendicitei.

Uneori, chiar și în cele mai bune circumstanțe, cu tot ajutorul disponibil și cu cele mai bune abilități clinice, un diagnostic definitiv nu poate fi stabilit la momentul examinării inițiale. Totuși, în ciuda lipsei unui diagnostic clar anatomic, pentru un medic sau chirurg experimentat și precaut poate fi foarte clar, doar pe baza datelor clinice, dacă intervenția chirurgicală este indicată. Dacă decizia este discutabilă, urmărirea activă, repetarea anamnezei și a examenului fizic pot, de cele mai multe ori, să elucideze natura bolii și să indice conduita corectă de acțiune.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 2

MANIFESTĂRILE ORALE ALE BOLII

Samuel C. Durso

Ca medici de îngrijire primară și consultanți, interniștii sunt de multe ori rugați să evalueze pacienți cu boală a țesuturilor moi orale, a dinților și a faringelui. Cunoașterea mediului oral și a structurii sale unice este necesară pentru a ghida serviciile de prevenție și pentru a recunoaște manifestările orale ale bolilor locale sau sistemice (Cap. 3). În plus, interniștii colaborează frecvent cu dentiștii pentru a îngriji pacienții cu o varietate de afecțiuni medicale care le afectează sănătatea orală sau care au urmat proceduri dentare ce cresc riscul de complicații medicale.

BOLILE DINȚILOR ȘI ALE STRUCTURILOR PARODONTALE

DINȚII ȘI STRUCTURA PARODONTALĂ

Formarea dinților începe în a șasea săptămână de viață embrionară și continuă de-a lungul primilor 17 ani de viață. Dezvoltarea dinților începe intrauterin și continuă până după erupția dinților. În mod normal, toți cei 20 de dinți temporari au erupt până la vârsta de 3 ani și au fost înlocuiți până la 13 ani. Dinții permanenți încep să erupă la vârsta de 6 ani și au erupt complet până la 14 ani, deși molarii de minte (molarul al treilea) poate apărea mai târziu.

Dintele erupt este format dintr-o coroană vizibilă acoperită cu smalț și o rădăcină aflată sub linia gingiei și acoperită cu cement cu structură asemănătoare cu a osului. Dentina, un material mai dens decât osul și extrem de sensibil la durere, formează majoritatea substanței dintelui. Dentina înconjoară un nucleu al pulpei conjunctive care conține rezerva vasculară și nervoasă. Dintele este menținut ferm în cavitatea alveolară de parodonțiu, care sprijină structurile formate din gingie, os alveolar, cement și ligament parodontal. Ligamentul parodontal leagă cu siguranță cementul dintelui la osul alveolar. Deasupra acestui ligament este un guler de gingie atașat chiar sub coroană. Câțiva milimetri de gingie neatașată sau gingie liberă (1-3 mm) se suprapun peste baza coroanei, formând un șanț superficial de-a lungul marginii dintre dinte și gingie.

Cariile dentare, bolile pulpare și periapicale și complicații

Cariile dentare debutează asimptomatic ca un proces distructiv al suprafeței dure a dintelui. *Streptococcus mutans*, în principal, alături de alte bacterii colonizează pelicula organică de tampon de pe suprafața dintelui și produc *placa bacteriană*. Dacă nu este îndepărtată prin periere sau prin acțiuni de curățare naturală ale salivei și ale țesuturilor moi orale, acizii bacteriilor demineralizează smaltul. Fisurile și adâncițurile de pe suprafețele de ocluzie sunt cele mai frecvente locuri de degradare. Suprafețele adiacente restaurărilor dentare și rădăcinile expuse sunt, de asemenea, vulnerabile, în special la dinții păstrați într-o populație în curs de îmbătrânire. În timp, cariile dentare se extind la dentina subiacentă, ceea ce duce la formarea unei cavități la nivelul smaltului și, în cele din urmă, la penetrarea pulpei dintelui, producând *pulpită acută*. În acest stadiu incipient, când infecția pulpei este limitată, dintele devine sensibil la percuție și la cald sau la rece, iar durerea dispare imediat ce stimulul iritant este îndepărtat. În cazul în care infecția se răspândește în întreaga pulpă, apare *pulpita ireversibilă*, ceea ce duce la necroza pulpei. În acest stadiu avansat, durerea este severă și are un caracter visceral ascuțit sau pulsatil care se poate agrava când pacientul stă întins. Când necroza pulpei este completă, durerea poate fi constantă sau intermitentă, dar sensibilitatea la rece este pierdută.

Tratamentul cariei presupune îndepărtarea țesutului dur și moale infectat, izolarea dentinei expuse și restaurarea structurii dintelui cu amalgam de argint, compozit de rășină, aur sau porțelan. După ce apare pulpita ireversibilă este necesar tratamentul de canal, iar conținutul camerei pulpare și al canalelor rădăcinii este îndepărtat, urmat de o curățare temeinică, antiseptică și de umplerea cu un material inert. Alternativ, dintele poate fi extras.

Infecția pulpara, dacă nu se exteriorizează prin smaltul cariat, duce la formarea de *abces periapical* care produce durere la mestecat. Dacă infecția este ușoară sau cronică, se formează un *granulom periapical* sau eventual un *chist*

Scanned with OKEN Scanner

periapical; oricare dintre ele produce radiotransparență la apexul rădăcinii. Când nu este controlat, un abces periapical poate eroda în osul alveolar producând osteomielită, poate pătrunde și drena prin gingii (parulis sau abces gingival) sau poate urma planurile fasciale profunde producând o celulită virulentă (angina Ludwig), care implică spațiul submandibular și planșeul bucal. Pacienții vârstnici, cei cu diabet zaharat și pacienții care iau glucocorticoizi pot să aibă sau nu durere și febră pe măsură ce se dezvoltă aceste complicații.

Boala parodontală

Boala parodontală este responsabilă pentru pierderea dinților mai mult decât cariile, în special la vârstnici. Ca și cariile dentare, infecția cronică a gingiilor și a structurilor de ancorare a dintelui începe cu formarea plăcii bacteriene. Procesul începe în mod invizibil deasupra liniei gingiei și în șanțul gingival. Placa, incluzând placa mineralizată (tartrul), poate fi prevenită printr-o igienă dentară adecvată, inclusiv curățarea profesională periodică. Lăsată neatinsă, urmează inflamația cronică, ce produce o hiperemie nedureroasă a gingiei libere și atașate (gingivită) care de obicei sângerează la periaj. Dacă este ignorată, apare parodontita severă, ceea ce duce la adâncirea șanțului fiziologic și distrugerea ligamentului parodontal. În jurul dinților se dezvoltă adâncituri care sunt umplute cu puroi și detritusuri. Pe măsură ce parodonțiul este distrus, dinții sunt slăbiți și se exfoliază. În cele din urmă, apare resorbția osului alveolar. A fost sugerat rolul inflamației cronice, care rezultă din boala parodontală cronică, în dezvoltarea bolii coronariene și a accidentului vascular cerebral. Studiile epidemiologice demonstrează o asociere moderată, dar semnificativă, între inflamația parodontală cronică și aterogeneza, deși un rol cauzal rămâne nedovedit.

Formele acute și agresive ale bolii parodontale sunt mai puțin frecvente decât formele cronice descrise anterior. Cu toate acestea, dacă gazda este stresată sau expusă unui nou patogen, poate apărea o boală rapid progresivă și distructivă a țesutului parodontal. Un exemplu puternic este *gingivita ulcerativă necrozantă acută* (ANUG) sau *infecția Vincent*. Stresul, igiena orală deficitară, precum și tutunul și consumul de alcool sunt factori de risc. Pacientul se poate prezenta la medic pentru inflamație gingivală cu debut brusc, ulcerații, sângerări, necroză gingivală interdentară și halitoză fetidă. *Parodontita juvenilă localizată*, întâlnită la adolescenți, este deosebit de distructivă și pare să fie asociată cu afectarea chemotaxisului neutrofilelor. *Parodontita legată de SIDA* se aseamănă cu ANUG la unii pacienți sau, la alții, cu o formă mai distructivă a parodontitei cronice a adultului. Ea poate produce, de asemenea, un proces distructiv asemănător cangrenei țesutului moale oral și al osului ce se aseamănă cu *noma*, observată la copiii cu malnutriție severă din țările în curs de dezvoltare.

Prevenirea cariilor dentare și a infecției parodontale

În ciuda prevalenței reduse a cariilor dentare și a bolii parodontale în Statele Unite datorată în mare parte fluorizării apei și, respectiv, a îmbunătățirii îngrijirii dentare, ambele boli constituie o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial și pentru anumite grupuri. Medicii interniști ar trebui să promoveze măsurile preventive de îngrijire dentară și de igienă, ca parte a întreținerii sănătății. Grupurile speciale cu risc crescut pentru cariile dentare și boala parodontală îi includ pe cei cu xerostomie, diabetici, alcoolici, utilizatorii de tutun, pe cei cu sindrom Down și pe cei cu hiperplazie gingivală. În plus, pacienții care nu au acces la îngrijirea dentară (status socioeconomic scăzut) și cei cu capacitate redusă pentru autoîngrijire (de exemplu, rezidenții din căminele de bătrâni și cei cu demență sau cu dizabilități ale membrelor superioare) suferă într-o măsură disproporționată. Este important să se ofere consiliere cu privire la igiena dentară regulată și la curățarea profesională, utilizarea de pastă de dinți care conține fluor, tratamente profesionale cu fluor și utilizarea de periuțe de dinți electrice pentru pacienți cu dexteritate limitată și să se ofere instrucțiuni pentru îngrijitorii celor care nu se pot îngriji singuri. Interniștii care au în grijă studenți străini care studiază în Statele Unite ar trebui să fie conștienți de prevalența înaltă a cariilor dentare la această populație. Costul, teama de îngrijirea dentară și diferențele lingvistice și culturale pot crea bariere care îi opresc pe unii dintre aceștia din solicitarea de servicii stomatologice preventive.

Boala sistemică și de dezvoltare care afectează dinții și paradonțiul

Malocluzia este cea mai frecventă problemă de dezvoltare, care, în plus față de o problemă de cosmetică, poate interfera cu masticația dacă nu este corectată prin tehnici ortodontice. Afectarea molarilor de minte este frecventă și, uneori, aceștia se infectează. Prognatismul dobândit din cauza *acromegaliei* poate duce de asemenea la malocluzie, la fel ca și deformarea maxilarului și a mandibulei din cauza *bolii Paget* a osului. Întârzierea erupției dentare, retracția bărbiei și o limbă proeminentă sunt ocazional caracteristici ale *cretinismului* și *hipopituitarismului*. Sifilisul congenital produce îngustarea, crestarea incisivilor (Hutchinson) și coroane molare fine nodulare (asemănătoare dudelor).

Hipoplazia smalțului duce la defecte ale coroanei variind de la adâncituri la fisuri adânci ale dinților primari și permanenți. Infecția intrauterină (sifilis, rubeolă), deficiența de vitamine (A, C sau D), tulburări în metabolismul calciului (malabsorbție, rahitism rezistent la vitamina D, hipoparatiroidism), prematuritatea, febra înaltă sau defectele rare moștenite (*amelogenesis imperfecta*), toate reprezintă cauze. Tetraciclina administrată în doză suficient de mare în primii 8 ani de viață poate produce hipoplazia smalțului și modificări de culoare. Expunerea la pigmenți endogeni poate modifica culoarea dinților aflați în dezvoltare: *eritroblastoza fetală* (verde sau negru albăstrui), afecțiunea hepatică congenitală (verde sau galben maroniu) și porfiria (roșu sau maro cu fluorescență în lumina ultravioletă). *Smaltul marmorat* apare dacă este ingerat fluor în exces în timpul

Scanned with OKEN Scanner

dezvoltării. Smaltul uzat este observat cu vârsta, bruxismul sau la expunerea excesivă la acid (de exemplu, reflux gastric cronic sau bulimie).

Pierderea prematură a dinților rezultată din parodontită este observată în neutropenia ciclică, sindromul Papillon-Lefèvre, sindromul Chédiak-Higashi și leucemie. Slăbirea focală rapidă a dintelui este cel mai adesea cauzată de o infecție, dar cauze mai rare includ histiocitoza celulelor Langerhans, sarcomul Ewing, osteosarcomul sau limfomul Burkitt. Pierderea precoce a dinților primari este o caracteristică a *hipofosfatazici*, o tulburare ereditară rară a metabolismului.

Sarcina poate produce gingivită severă și *granuloame piogenice* localizate. Boala parodontală severă apare în sindromul Down și diabetul zaharat. *Hiperplazia gingivală* poate fi cauzată de fenitoină, blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, nifedipina) și ciclosporină. *Fibromatoza gingivală familială idiopatică* și câteva afecțiuni înrudite sindromului par similare. Eliminarea medicamentelor rezolvă adesea forma indusă medicamentos, deși chirurgia poate fi necesară pentru controlul ambelor. *Eritemul gingival liniar* este variabil văzut la pacienții cu infecție cu HIV avansată și, probabil, reprezintă un deficit imun și o scădere a activității neutrofilelor. Inflamația gingivală difuză sau focală poate fi o caracteristică timpurie sau târzie a leucemiei mielomonocitare acute (AMML), precum și a altor tulburări limfoproliferative. Un semn rar, dar patognomonic, de granulomatoză Wegener este o gingivită granulară de culoare roșie-violacee (gingiile-căpșuni).

BOLILE MUCOASEI ORALE

Infecția

Cele mai multe boli ale mucoasei orale implică microorganisme **(Tabel 2-1)**.

Leziuni pigmentare

Vezi **Tabelul 2-2**.

Boli cuatante

Vezi Tabelele 2-1, 2-2 și **2-3**.

Boli ale limbii

Vezi **Tabelul 2-4**.

Infecția cu HIV și SIDA

Vezi tabelele 2-1, 2-2, 2-3 și **2-5**.

Ulcerațiile

Ulcerația este cea mai frecventă leziune a mucoasei orale. Deși există multe cauze, gazda și modelul leziunilor, inclusiv prezența caracteristicilor sistemice, restrâng diagnosticul diferențial (Tabelul 2-1). Cele mai acute ulcere sunt dureroase și autolimitante. Ulcerele aftoase recurente și infecția cu herpes simplex reprezintă majoritatea. Ulcere aftoase persistente și profunde pot fi idiopatice sau întâlnite în infecția cu HIV/SIDA. Leziunile aftoase sunt adesea simptomul de prezentare a *sindromului Behçet*. Cu aspect asemănător, deși mai puțin dureroase, leziunile pot să apară în artrita reactivă (cunoscută anterior ca sindromul Reiter), iar ulcere aftoase sunt uneori prezente în lupusul discoid sau *lupusul sistemic eritematos*. Ulcerele asemănătoare aftelor sunt observate în boala Crohn (Cap. 17), dar, spre deosebire de forma comună a aftelor, acestea pot prezenta o inflamație granulomatoasă histologică. A fost raportat că aftele recurente la unii pacienți cu *boală celiacă* s-au remis la eliminarea glutenului.

De interes major sunt ulcerele cronice, relativ nedureroase și petele mixte roșii/albe (eritroplazie și leucoplazie) cu o durată mai mare de 2 săptămâni. Carcinomul cu celule scuamoase și displazia premalignă ar trebui luate în considerare devreme și ar trebui obținută o biopsie de diagnostic. Importanța este subliniată de faptul că, în stadiul incipient, malignitatea este mult mai tratabilă decât boala în stadiul avansat. Zonele cu risc înalt includ buza inferioară, planșeul bucal, versantul ventral și lateral al limbii și palatul moale - complexul pilon amigdalian. Factorii de risc semnificativi pentru cancerele orale în țările occidentale includ expunerea la soare (buza de jos) și consumul de tutun și alcool. În India și în alte câteva țări din Asia, tutunul fără fum amestecat cu nuci betel, var stins și condimente este o cauză comună a cancerului oral. Etiologii mai puțin frecvente includ sifilisul și sindromul Plummer-Vinson (deficiență de fier).

Cauzele rare de ulcer oral cronic precum tuberculoza, infecția fungică, granulomatoza cu poliangeită (Wegener) și granulomul liniei mediene pot părea identice carcinomului. Stabilirea diagnosticului corect depinde de recunoașterea celorlalte caracteristici clinice și de biopsia leziunii. Șancrul sifilitic este tipic nedureros și, de aceea, ușor de ratat. Limfadenopatia regională este invariabil prezentă. Confirmarea este realizată utilizând teste specifice serologice și bacteriene.

Tulburări ale fragilității mucoasei produc adesea ulcere orale dureroase care nu se vindecă în 2 săptămâni. *Pemfigoidul membranar mucos* și *pemfigusul vulgar* sunt două afecțiuni majore dobândite. În timp ce caracteristicile clinice sunt adesea distinctive, ar trebui realizată examinarea imunohistochimică pentru diagnostic și pentru a diferenția aceste entități de *lichenul plan* și de reacțiile la medicamente.

Boli hematologice și nutriționale

E mai probabil ca medicii internişti să întâlnească pacienți cu tulburări de sângerare mai degrabă dobândite decât congenitale. Sângerarea după un traumatism minor ar trebui să se oprească după 15 minute și după o oră de la extracția dentară, dacă este aplicată presiune locală. O sângerare mai prelungită, dacă nu este cauzată de o leziune continuă sau de o ruptură a unui vas mare de sânge, ar trebui să ducă la investigarea unei anomalii de coagulare. În plus pe lângă

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 2-1

LEZIUNI VEZICULARE, BULOASE SAU ULCERATIVE ALE MUCOASEI ORALE

AFECȚIUNE	LOCALIZAREA FRECVENTĂ	CARACTERISTICI CLINICE	EVOLUȚIE
Boli virale			
Gingivostomatita herpetică acută primară [virus herpes simplex (HSV) tip 1, rar tip 2]	Buze și mucoasa orală (bucală, gingivală, lingual)	Vezicule labiale care se rup și formează crustă, vezicule intraorale care ulcerează rapid, extrem de dureroase, gingivită acută, febră, stare generală alterată, miros alterat, limfadenopatie cervicală, apare în primul rând la copii și adulții tineri	Se vindecă spontan în 10-14 zile. Dacă nu se infectează secundar, leziunile ce durează > 3 săptămâni nu sunt cauzate de infecția primară cu HIV.
Herpes labial recurent	Joncțiunea cutanato-mucoasă a buzei, pielea periorală	Erupție a unui grup de vezicule cu tendință la fuziune, apoi ruptura și formarea de crustă, durere la presiune sau la alimente picante	Durează aproximativ o săptămână, dar afecțiunea poate fi prelungită de o infecție secundară. Dacă este severă, antiviralele topice sau orale pot reduce timpul de vindecare.
Herpes simplex intraoral recurent	Palat și gingii	Vezicule mici pe epiteliul keratinizat care se rup și fuzionează, durere	Se vindecă spontan în aproximativ o săptămână. Dacă este severă, antiviralele orale și topice reduc timpul de vindecare.
Varicela (virusul varicelo-zosterian)	Gingii și mucoasa orală	Leziunile epiteliale pot fi acompaniate de mici vezicule pe mucoasa orală care se rup și formează ulcere superficiale, pot să conglomereze și să formeze leziuni buloase mari care ulcerează, mucoasa poate prezenta eritem generalizat.	Leziunile se vindecă spontan în 2 săptămâni.
Herpes zoster (reactivarea virusului varicelo-zosterian)	Obraz, limbă, gingii sau palat	Erupție veziculară unilaterală și ulcerație în pattern liniar ce urmează traiectul nervului trigeminal sau al uneia dintre ramurile acestuia	Vindecare treptată fără cicatrici dacă nu se suprainfectează, nevralgia postherpetică este frecventă. Aciclovirul, famciclovirul ori valaciclovirul oral reduc perioada de vindecare și nevralgia posteherpetică.
Mononucleoza infecțioasă (virus Epstein-Barr)	Mucoasa orală	Oboseală, durere în gât, stare generală alterată, febră, limfadenopatie cervicală, ulcere mici și numeroase care apar de obicei cu câteva zile înaintea limfadenopatiei, sângerări gingivale și multiple peteșii la joncțiunea dintre palatul dur și cel moale	Leziunile orale dispar în timpul convalescenței, fără tratament, deși glucocorticoizii sunt indicați dacă edemul tonsilar compromite căile aeriene.
Herpangina (virus coxsakie A, posibil virus coxsackie B și echovirus)	Mucoasa orală, faringe, limbă	Febră cu debut brusc, durere de gât și vezicule orofaringiene, de obicei la copii sub 4 ani, în lunile de vară; congestie faringiană difuză și vezicule (1-2 mm) alb-gri înconjurate de o areolă roșiatică, vezicule mărite și ulcerate	Perioadă de incubație de 2-9 zile, febră pentru 1-4 zile, recuperare fără evenimente.
Boala mână-picior-gură (cel mai frecvent virusul coxackie A16)	Mucoasa orală, faringe, palme și tălpi	Febră, stare generală alterată, cefalee, vezicule orofaringiene ce devin dureroase, ulcere superficiale, intens contagioase; de obicei, afectează copii sub 10 ani	Perioada de incubație 2-18 zile, leziunile se vindecă spontan în 2-4 săptămâni.
Infecția primară cu HIV	Gingii, palat și faringe	Gingivită acută și ulcerații orofaringiene asociate cu sindrom febril ce seamănă cu mononucleoza și include limfadenopatia	Urmează după conversia HIV, după infecția asimptomatică cu HIV și frecvent în stadiul terminal al HIV.

(continuare pe pagina următoare)

TABEL 2-1

LEZIUNI VEZICULARE, BULOASE SAU ULCERATIVE ALE MUCOASEI ORALE (*CONTINUARE*)

AFECȚIUNE	LOCALIZAREA FRECVENTĂ	CARACTERISTICI CLINICE	EVOLUȚIE
Boli bacteriene și fungice			
Gingivita ulcero-necrotică acută („trench mouth", infecția Vincent)	Gingii	Gingii dureroase, sângerânde, caracterizate prin necroză și ulcerații ale papilelor gingivale și ale marginilor, plus limadenopatie și miros neplăcut	Debridare și lavaj cu peroxid diluat (1:3) ameliorează în 24 de ore, antibiotice la pacienții acuți; pot să apară recăderi
Sifilis prenatal (congenital)	Palat, maxilare, limbă, dinți	Inflamația palatului, a maxilarelor și a oaselor faciale; incisivi Hutchinson, coroane molare nodulare, glosită și fisuri la nivelul comisurilor bucale	Deformarea dinților este ireversibilă în dentiția permanentă.
Sifilis primar (șancru)	Leziunile apar acolo unde microorganismul pătrunde în organism; poate apărea pe buze, limbă sau în zona tonsilară.	Papule mici care rapid devin ulcerații mari, nedureroase, cu margini indurate; limfadenopatie unilaterală; șancru și ganglioni limfatici care conțin spirochete; teste serologice pozitive după 3-4 săptămâni	Vindecarea șancrului în 1-2 luni, urmat de sifilis secundar în 6-8 săptămâni
Sifilis secundar	Mucoasa orală frecvent implicată cu pete mucoase, inițial pe palat și, de asemenea, la nivelul comisurilor bucale	Leziuni maculopapulare pe mucoasa orală, având diametrul de 5-10 mm, cu o ulcerație centrală acoperită de o membrană cenușie; erupții care apar pe diferite suprafețe mucoase și cutanate însoțite de febră, stare generală alterată și faringită	Leziunile pot persista de la câteva săptămâni la un an.
Sifilis terțiar	Palat și limbă	Infiltrație gumoasă a palatului sau a limbii urmată de ulcerație și fibroză; atrofia papilelor linguale produce aspectul de limbă „cheală" și glosită	Goma sifilitică poate distruge palatul determinând perforație completă.
Gonoreea	Leziunile pot să apară în cavitatea bucală, la locul de inoculare sau secundar prin diseminare hematogenă dintr-un nucleu inițial la distanță	Majoritatea infecțiilor faringiene sunt asimptomatice; poate apărea senzație de arsură sau mâncărime, orofaringele și amigdalele pot fi ulcerate și eritematoase, saliva este vâscoasă și fetidă	Mult mai greu de eradicat decât infecția urogenitală, deși faringita se vindecă prin tratament antimicrobian specific
Tuberculoză	Limba, zona tonsilară, palatul moale	Ulcerație solitară, nedureroasă, cu diametrul de 1-5 cm, acoperită de un exsudat persistent; marginile ulcerației sunt dure, neregulate	Frecvent autoinoculare de la infecția pulmonară, leziunile se pot vindeca prin tratament antimicrobian specific.
Actinomicoza cervicofacială	Edem în regiunea feței, a gâtului, submandibular	Infestația se poate asocia cu o extracție dentară, fractura mandibulei sau erupția molarilor; în forma acută seamănă cu un abces piogenic acut, dar conține „granule sulfurice" galbene (micelii gram-pozitive și hifele lor)	Tipic, edemul este dur și se mărește fără durere; multiple abcese cu traiecte de evacuare; penicilină de primă intenție; de obicei, este necesară intervenție chirurgicală.
Histoplasmoză	Orice zonă a cavității bucale, în special limbă, gingii și palat	Leziuni nodulare, verucoase sau granulomatoase; ulcerațiile sunt indurate și dureroase; de obicei, sursa infestației este hematogenă sau pulmonară, dar poate fi și primară	Terapie antifungică sistemică
Candidoza (Tabel 2-3)			

(*continuare pe pagina următoare*)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 2-1

LEZIUNI VEZICULARE, BULOASE SAU ULCERATIVE ALE MUCOASEI ORALE (*CONTINUARE*)

AFECȚIUNE	LOCALIZAREA FRECVENTĂ	CARACTERISTICI CLINICE	EVOLUȚIE
Boli cutanate			
Pemfigus membranos mucos	Tipic, produce eritem gingival marcat și ulcerație; pot fi afectate și alte zone ale cavității orale, esofagul și vaginul	Vezicule aplatizate, dureroase, gri-albicioase sau bule îngroșate epiteliale cu zone periferice eritematoase, leziuni gingivale descuamate ce lasă zone ulcerate	Evoluție prelungită cu remisiuni și exacerbări, afectarea diferitelor zone se produce lent; glucocorticoizii pot să reducă temporar simptomele, dar nu controlează boala
Eritemul multiform (EM) minor și major (sindromul Stevens Johnson)	Inițial, mucoasa orală, apoi pielea de pe mâini și picioare	Bule intrabucale perforate, înconjurate de o zonă inflamatorie, buzele pot prezenta cruste hemoragice, leziunea de pe piele, în „iris" sau „în țintă", este patognomonică; pacientul poate prezenta semne severe de intoxicație	Debut rapid, de obicei idiopatic, dar poate asocia ca factori declanșatori reacția la medicamente; afecțiunea poate dura 3-6 săptămâni, mortalitatea prin EM majoră netratată este de 5-15%
Pemfigus vulgar	Mucoasa orală și piele, zone de traumă mecanică (palatul moale/dur, fren lingual, buze, mucoasa bucală)	Frecvent (> 70%), prezintă leziuni orale, bule fragile și rupte și zone orale ulcerate, cel mai adesea la adulți	Odată cu apariția bulelor, toxicitatea duce la caşexie, infecție și deces în 2 ani; adesea, controlabilă cu glucocorticoizi orali
Lichen plan	Mucoasa orală și piele	Striuri albicioase bucale, noduli violeți pe piele, în zonele de fricțiune; ocazional, produce ulcere ale mucoasei orale și gingivită erozivă	Striurile albicioase adesea asimptomatice; leziunile erozive sunt adesea dificil de tratat, dar pot răspunde la glucocorticoizi
Alte afecțiuni			
Stomatita aftoasă recurentă	De obicei, pe mucoasa orală nekeratinizată (mucoasa bucală și labială, planșeul bucal, palatul moale, fața laterală și ventrală a limbii)	Ulcer unic sau grupuri de ulcerații dureroase cu margini eritematoase; leziunile pot avea 1-2 mm în diametru în grup (herpetiform), 1-5 mm (minor) sau 5-15 mm (major)	Leziunile se vindecă în 1-2 săptămâni, dar pot să reapară lunar sau de câteva ori pe an; bariera protectoare cu unguente (Orabase) și steroizi topici asigură ameliorarea simptomatologiei; glucocorticoizii sistemici pot fi necesari în cazurile severe
Sindrom Behçet	Mucoasa orală, ochi, genital, intestin și SNC	Multiple ulcere aftoase bucale, modificări oculare inflamatorii, leziuni ulcerative genitale, boală inflamatorie intestinală și boala SNC	Frecvent, leziunile orale sunt prima manifestare, persistă câteva săptămâni și se vindecă fără cicatrici
Ulcere traumatice	Oriunde pe mucoasa orală, protezele dentare frecvent responsabile pentru ulcerele din vestibulul bucal	Leziuni ulcerative localizate, discrete, cu margini roșii, produse de mușcătura accidentală a mucoasei, penetrația unui obiect străin sau iritația cronică cauzată de proteza dentară	Leziunile se vindecă de obicei în 7-10 zile atunci când iritantul este înlăturat, cu excepția cazului în care se suprainfectează secundar
Carcinoamele cu celule scuamoase	Orice zonă bucală, mai frecvent pe buza inferioară, limbă și planșeul bucal	Ulcere cu margini elevate, indurate; eșec al vindecării, durere nu foarte accentuată, leziunile tind să apară în ariile cu eritro-/leucoplazie sau pe limba netedă atrofică	Invadează și distruge țesuturile subiacente; frecvent, metastaze în ganglionii limfatici regionali

(continuare pe pagina următoare)

TABEL 2-1

LEZIUNI VEZICULARE, BULOASE SAU ULCERATIVE ALE MUCOASEI ORALE (*CONTINUARE*)

AFECȚIUNE	LOCALIZAREA FRECVENTĂ	CARACTERISTICI CLINICE	EVOLUȚIE
Leucemia mieloidă acută (de obicei, monocitară)	Gingii	Edem gingival și ulcerații superficiale urmate de hiperplazia gingiilor cu necroze extinse și hemoragii; ulcere profunde pot să apară oriunde pe mucoasă, complicându-se cu infecție secundară	De obicei, răspunde la tratamentul sistemic al leucemiei, ocazional poate necesita radioterapie locală
Limfom	Gingii, limbă, palat, zona amigdalelor	Zonă ulcerată, elevată, care poate prolifera rapid, dând un aspect de inflamație traumatică	Fatal dacă nu este tratat; poate sugera infecție subiacentă cu HIV
Arsuri chimice sau termice	Orice zonă din cavitatea bucală	Crustă albicioasă din cauza contactului cu agenți corozivi (de exemplu, aspirină, brânză fierbinte) aplicați local; înlăturarea crustei lasă o suprafață dureroasă, descuamată	Leziunea se vindecă în câteva săptămâni dacă nu este infectată secundar

Abrevieri: SNC, sistem nervos central.

TABEL 2-2

LEZIUNI PIGMENTARE ALE MUCOASEI ORALE

AFECȚIUNE	LOCALIZARE FRECVENTĂ	CARACTERISTICI CLINICE	EVOLUȚIE
Maculă melanotică orală	Orice zonă a gurii	Discretă sau difuz localizată, maculă maronie spre neagră	Rămâne nedefinită, nu crește
Pigmentație melanică difuză	Orice zonă a cavității bucale	Pigmentare palidă, difuză spre maroniu-închis, poate fi fiziologică (rasă) sau cauzată de fumat	Rămâne nedefinită
Nevi	Orice zonă a cavității bucale	Pigmentare discretă, localizată, maronie spre negru	Rămâne nedefinit
Melanom malign	Orice zonă a cavității bucale	Poate fi plat sau difuz, nedureros, maroniu spre negru sau poate fi elevat și nodular	Se extinde și invadează devreme, metastazele duc la deces
Boala Addison	Orice zonă a cavității bucale, dar mai ales mucoasa	Pete sau puncte pigmentare albăstrui-negre spre maro-negru apar în fazele incipiente ale bolii, acompaniate de pigmentarea difuză a pielii, alte simptome de insuficiență suprarenală	Afecțiune controlată prin terapie de substituție adrenergică
Sindrom Peutz-Jaghers	Orice zonă a cavității bucale	Puncte maron-închis pe buze, mucoasa bucală, cu distribuție caracteristică a pigmentației în jurul buzelor, al nasului, al ochilor și pe mâini; concomitent, polipoză intestinală	Leziunile orale pigmentate rămân nedefinite, polipii intestinali se pot transforma malign
Ingestie de medicamente (neuroleptice, contraceptive orale, minociclină, zidovudină, derivate chininice)	Orice zonă a cavității bucale	Zone de pigmentare maro, negre sau gri	Dispar treptat după oprirea medicamentului
Tatuaj cu amalgam (argiroza)	Mucoasa gingivală și alveolară	Zone pigmentate mici, negre-albăstrui, asociate cu încorporarea de particule de amalgam în țesutul moale; în unele cazuri, acestea pot apărea pe radiografii ca particule radioopace	Rămân nedefinite

(*continuare pe pagina următoare*)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 2-2

LEZIUNI PIGMENTARE ALE MUCOASEI ORALE (*CONTINUARE*)

AFECȚIUNE	LOCALIZARE FRECVENTĂ	CARACTERISTICI CLINICE	EVOLUȚIE
Pigmentare cu metale grele (bismut, mercur, plumb)	Marginile gingivale	Linie subțire și pigmentată neagră-albăstruie de-a lungul marginii gingivale; se observă rar, excepție făcând copiii expuși la vopsea pe bază de plumb	Indicator al absorbției sistemice, fără semnificație pentru sănătatea orală
Limba neagră, vilоasă	Fața dorsală a limbii	Elongația papilelor filiforme ale limbii care devin pătate de cafea, ceai, tutun sau bacterii pigmentare	Se ameliorează în 1-2 săptămâni prin periere ușoară a limbii sau prin oprirea antibioticului, dacă este cauzată de proliferarea bacteriană
„Puncte" Fordyce	Mucoasa bucală și labială	Puncte numeroase, mici, gălbui, imediat sub suprafața mucoasei, fără simptome, din cauza hiperplaziei glandelor sebacee	Benigne, se mențin fără modificări aparente
Sarcom Kaposi	Cel mai comun, palatul, dar poate să apară și în alte zone	Plăci roșii sau albastre de mărimi și forme variabile; de obicei, se măresc, devin nodulare și pot ulcera	De obicei, indicator al infecției cu HIV sau al limfomului non-hodgkin; rar fatal, dar poate necesita tratament pentru confort sau cosmetică
Chisturi mucoase de retenție	Mucoasa bucală și labială	Chisturi cu lichid clar din cauza extravazării mucoasei după lezarea glandelor salivare mici	Benigne, nedureroase dacă nu sunt traumatizate, pot fi înlăturate chirurgical

TABEL 2-3

LEZIUNI ALBE ALE MUCOASEI ORALE

AFECȚIUNE	LOCALIZARE FRECVENTĂ	CARACTERISTICI CLINICE	EVOLUȚIE
Lichen plan	Mucoasa bucală, limbă, gingii și buze, piele	Plăci albe, striate, zone roșietice, ulcere bucale, papule violacee pe piele, pot fi asimptomatice, inflamate sau dureroase; reacția lichenoidă medicamentoasă poate arăta similar	Îndelungată, răspunde la glucocorticoizii topici
Nevul alb spongios	Mucoasa orală, vaginală, anală	Îngroșare albă nedureroasă a epiteliului, debut la adolescent/adult tânăr, familial	Benign și permanent
Leucoplazia fumătorului și leziunile date de mestecatul de tutun	Orice zonă a mucoasei orale, uneori legată de localizarea obiceiului	Pată albă ce poate deveni fermă, dură sau roșie, fisurată sau ulcerată, poate deveni inflamată și dureroasă, dar de obicei nedureroasă	Se poate sau nu rezolva la oprirea obiceiului, 2% dezvoltă carcinom cu celule scuamoase; biopsia timpurie este esențială
Eritroplazie cu sau fără pete albe	Planșeul bucal frecvent la bărbați, limba și mucoasa bucală la femei	Placă de culoare roșie, catifelată; ocazional combinată cu plăci albe sau zone roșii netede	Risc înalt de cancer cu celule scuamoase; biopsia timpurie este esențială
Candidoza	Orice zonă a cavității bucale	*Tipul pseudomembranos* („mărgăritărel"): pată albă cremoasă, brânzoasă, care descoperă o suprafață sângerândă, crudă, atunci când este zgâriată; apare la sugarii bolnavi, pacienții vârstnici imunodeprimați care primesc doze mari de glucocorticoizi sau antibiotice cu spectru larg, sau la pacienții cu SIDA	Răspunde favorabil la terapia antifungică și la corectarea cauzelor determinante atunci când e posibil

(*continuare pe pagina următoare*)

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 2-3

LEZIUNI ALBE ALE MUCOASEI ORALE (*CONTINUARE*)

AFECȚIUNE	LOCALIZARE FRECVENTĂ	CARACTERISTICI CLINICE	EVOLUȚIE
		Tipul eritematos: zone netede, roșii, uneori inflamate la același grup de pacienți	Aceeași evoluție ca și pentru tipul pseudomembranos
		Leucoplazia candidozică: îngroșări albe, nedetașabile ale epiteliului date de *Candida*	Răspunde la terapia antifungică prelungită
		Chellita angulară: fisuri inflamate ale comisurii bucale	Răspunde la terapia antifungică topică
Leucoplazia păroasă	De obicei, pe partea laterală a limbii; rar în altă zonă a mucoasei orale	Zone albe variind de la zone mici și netede până la pliuri verticale accentuate, extinse; apar la purtătorii HIV, la toate grupele de risc pentru SIDA	Datorită EBV, răspunde la doze mari de aciclovir, dar reapare; rar determină disconfort cu excepția suprainfectării cu *Candida*
Negi (papilomavirus)	Oriunde pe piele și pe mucoasa orală	Leziuni papilare unice sau multiple, cu suprafața keratinizată, îngroșată, albă, conținând proeminențe ascuțite; leziuni conopidiforme acoperite de mucoasă normal colorată sau denivelări multiple, roz sau pale (hiperplazie epitelială focală)	Leziunile cresc rapid și se răspândesc; luați în considerare carcinomul cu celule scuamoase și excludeți cu biopsie, excizie sau terapie cu laser; la pacienții infectați cu HIV poate recidiva în terapie antiretrovirală

Abrevieri: EBV, virus Epstein-Barr.

TABEL 2-4

MODIFICĂRI ALE LIMBII

TIPUL DE MODIFICARE	CARACTERISTICI CLINICE
Modificări de mărime și morfologie	
Macroglosia	Limbă mărită; poate fi parte a unui sindrom ce apare în bolile de dezvoltare, de exemplu, sindromul Down, sindromul Simpson-Golabi-Behmel sau sindromul Beckwith-Wiedermann, poate fi cauzată de o tumoră (hemangiom sau limfangiom), de o boală metabolică (de exemplu, amiloidoza primară) sau endocrină (de exemplu, acromegalie sau cretinism)
Limba fisurată („scrotală")	Suprafețele dorsală și laterale ale limbii sunt acoperite de fisuri superficiale sau profunde, nedureroase în care se pot depune debriuri, cauză din care se pot inflama
Glosita romboidă mediană	Anomalie congenitală a limbii caracterizată printr-o zonă denudată, ovoidală, în partea posterioară mediană a limbii; se poate asocia cu candidoza și răspunde la antifungice
Modificări de culoare	
Limba geografică (glosita migratorie benignă)	Boală inflamatorie asimptomatică a limbii, cu pierdere și regenerare rapidă a papilelor filiforme, determinând aspectul de pete roșii denudate „rătăcind" pe suprafața limbii
Limba păroasă	Alungirea papilelor filiforme de pe suprafața medială dorsală din cauza eșecului descuamării normale a stratului de keratină al papilelor; coloratia brun-închis poate fi determinată de tutun, alimente sau microorganisme cromogenice
Limba cu aspect de căpșună sau zmeură	Aspect al limbii întâlnit în scarlatină din cauza hipertrofiei papilelor fungiforme asociată cu modificări ale papilelor filiforme
Limba „cheală" (depapilată)	Atrofia se poate asocia cu xerostomia, anemia pernicioasă, anemia prin deficiență de fier, pelagra sau sifilisul; se poate însoți cu senzație de arsură, poate fi cauzată de candidoza eritematoasă și răspunde la antifungice

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 2-5

LEZIUNI ORALE ASOCIATE CU INFECȚIA HIV

LEZIUNI MORFOLOGICE	ETIOLOGIE
Papule, noduli, plăci	Candidoză (hiperplazică sau pseudomembranoasă)[a] Condyloma acuminatum (infecția cu papilloma virus uman) Carcinom cu celule scuamoase (preinvaziv și invaziv) Limfom non-Hodgkin[a] Leucoplazia păroasă[a]
Ulcere	Ulcere aftoase recurente[a] Cheilita angulară Carcinom cu celule scuamoase Gingivita ulcerativă necrozantă acută[a] Paradontoza ulcerativă necrozantă[a] Stomatită ulcerativă necrozantă Limfon non-Hodgkin[a] Infecție virală (herpes simplex, herpes zooster, citomegalovirus) *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare* Infestație fungică (histoplasmoză, criptococcoza, candidoza, geotricoza, aspergiloza) Infecție bacteriană (*Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*) Reacții medicamentoase (ulcere unice sau multiple)
Leziuni pigmentate	Sarcom Kaposi[a] Angiomatoza bacilară (leziuni ale pielii și viscerale mai frecvente decât cele orale) Pigmentația dată de zidovudină (piele, unghii și ocazional mucoasa orală) Boala Addison
Diverse	Eritem gingival liniar[a]

[a] *Constant în asociere cu infecția cu HIV.*

sângerare, peteșiile și echimozele sunt predispuse să apară la linia de vibrație dintre palatul moale și dur la pacienții cu disfuncție plachetară sau trombocitopenie.

Toate formele de leucemie, dar în special leucemia acută mieloidă, pot produce sângerări gingivale, ulcere și hipertrofie gingivală. Ulcerele orale sunt o caracteristică a agranulocitozei, iar ulcerele și mucozita sunt adesea complicații severe ale chimioterapiei și ale radioterapiei pentru neoplaziile hematologice și alte boli maligne. Sindromul Plummer-Vinson (deficit de fier, stomatită angulară, glosită și disfagie) crește riscul de cancer oral cu celule scuamoase și cancer esofagian al țesutului postcricoidal. Papilele atrofice și limba roșie, arsă, pot să apară în anemia pernicioasă. Deficitul de vitamine din grupul B produc multe dintre aceleași simptome ca și ulcerații orale și cheilita. Gingiile edematiate, sângerânde, ulcerele și slăbirea dinților sunt o consecință a scorbutului.

CAUZELE NEDENTARE ALE DURERII ORALE

Cele mai multe, dar nu toate, dureri orale provin din inflamația sau lezarea pulpei dintelui sau a țesuturilor paradontale. Cauzele care nu au legătură cu formarea dinților pot fi trecute cu vederea. În cele mai multe cazuri, durerea de dinți este previzibilă și proporțională cu stimulul aplicat, fiind găsită o cauză identificabilă (de exemplu, carii, abces). Anestezia locală elimină durerea care provine de la structurile dentare sau parodontale, dar nu și durerea iradiată. Cea mai frecventă cauză de origine nedentară este durerea miofascială iradiată din mușchii masticatori care devin sensibili și dureroși odată cu utilizarea excesivă. Mulți pacienți prezintă bruxism (scrâșnirea dinților, de multe ori în timpul somnului), care este secundară stresului și anxietății. *Afecțiunea articulației temporomandibulare* este strâns legată de aceasta. Afectează ambele sexe, cu o prevalență mai mare la femei. Caracteristicile includ durere, limitarea mișcărilor mandibulare și cracmente ale articulației temporomandibulare. Etiologia este complexă, iar malocluzia nu are un rol primar cândva atribuit acesteia. *Osteoartrita* (artroza) este o cauză frecventă a durerii masticatorii. Medicamentele antiinflamatoare, repausul mandibulei, alimentele moi și căldura oferă alinare. Articulația temporomandibulară este afectată la 50% dintre pacienții cu *artrită reumatoidă* și este adesea o caracteristică târzie a bolii severe. Durerea bilaterală preauriculară, în special dimineața, limitează gama de mișcare.

Nevralgia migrenoasă poate fi localizată la nivelul cavității bucale. Episoadele de durere și remisie fără cauză identificabilă și absența ameliorării sub anestezie locală sunt indicii importante. *Nevralgia de trigemen* (*ticul dureros*) poate implica întreaga ramură sau o parte din ramurile mandibulară sau

BIBLIOTECA

maxilară ale celui de-al cincilea nerv cranian și produce durere la unul sau mai mulți dinți. Durerea poate apărea spontan sau poate fi declanșată prin atingerea buzelor sau a gingiei, periajul dinților sau mestecat. *Nevralgia glosofaringiană* produce simptome neuropatice acute similare distribuției nervului cranian nouă. Deglutiția, strănutul, tusea sau presiunea la nivelul tragusului urechii declanșează durerea care se resimte în baza limbii, faringe și palatul moale, și poate iradia la nivelul articulației temporomandibulare. *Nevrita*, care implică ramurile maxilară și mandibulară ale nervului trigemen (de exemplu, sinuzita maxilară, neurinomul și infiltratul leucemic), se deosebește de durerea obișnuită de dinți prin calitatea neuropatică a durerii. Ocazional, *durerea fantomă* urmează după extracția dentară. Adesea, cele mai precoce simptome de paralizie Bell, în ziua sau înainte de apariția slăbiciunii faciale, sunt durerea și hiperalgezia din spatele urechii și dintr-o parte a feței. De asemenea, simptome similare pot să preceadă leziunile vizibile de herpes zoster care infectează cel de-al șaptelea nerv (sindromul Ramsey-Hunt) sau nervul trigemen. *Nevralgia postherpetică* poate urma după orice afectare. *Ischemia coronariană* poate produce durere exclusiv la nivelul feței și al maxilarului și, precum angina pectorală tipică, este, de obicei, reproductibilă la creșterea necesității miocardice. Durerea în mai mulți molari superiori sau premolari care nu este ameliorată prin anestezia dinților poate indica *sinuzită maxilară*.

Arterita cu celule gigantice este bine cunoscută pentru producerea durerii de cap, dar poate, de asemenea, produce și durere facială și durere de gât fără cefalee. Claudicația mandibulei și a limbii la masticație sau la vorbit este relativ frecventă. Infarctul limbii este rar. Pacienții cu tiroidită subacută experimentează adesea durere iradiată la nivelul feței sau al mandibulei înainte ca sensibilitatea glandei tiroide și hipertiroidismul tranzitor să fie observate.

Sindromul gurii arse (glosodinia) este prezent în absența unei cauze identificabile (de exemplu, deficit de vitamina B_{12}, deficit de fier, diabet zaharat, infestație ușoară cu *Candida*, sensibilitate alimentară sau xerostomie subtilă) și afectează predominant femeile în postmenopauză. Etiologia poate fi neuropatică. Clonazepamul, acidul alfa-lipoic și terapia cognitivă comportamentală au avut unele beneficii. Unele cazuri asociate cu inhibitorii ECA s-au remis când medicamentul a fost întrerupt.

BOLILE GLANDELOR SALIVARE

Saliva este esențială pentru sănătatea orală. Lipsa acesteia conduce la carii dentare și pierderea dinților. Componentele sale majore, apa și mucina, servesc ca un solvent de curățare și fluid de lubrifiere. În plus, conține factori antimicrobieni (de exemplu, lizozim, lactoperoxidază, IgA secretorie), factor de creștere epidermal, minerale și un sistem de tamponare. Glandele salivare majore secretă intermitent ca răspuns la stimularea autonomă, care este mare în timpul mesei, dar scăzută în rest. Sute de glande mici din buze și obraji secretă mucus continuu. În consecință, funcția orală este afectată când funcția salivară este redusă. Gura uscată (xerostomie) este percepută atunci când fluxul salivar este redus cu 50%. Cea mai frecventă etiologie este medicația, în special medicamentele cu proprietăți anticolinergice, dar și alfa- și beta-blocantele, blocantele canalelor de calciu și diureticele. Alte cauze includ sindromul Sjögren, parotidita cronică, obstrucția ductului salivar, diabetul zaharat, infecția cu HIV/SIDA, precum și radioterapia care include glandele salivare în câmp (boala Hodgkin și cancerul capului și al gâtului). Managementul implică eliminarea sau limitarea medicamentelor incriminate, îngrijirea dentară preventivă și suplimentarea orală a lichidelor. Bomboanele cu mentă și guma de mestecat fără zahăr pot stimula secreția salivară dacă disfuncția este ușoară. Când rămâne suficient țesut exocrin, s-a dovedit că pilocarpina sau cevimelina cresc secrețiile. Substituenții de salivă comerciali sau gelurile înlătură uscăciunea, dar trebuie să fie completate cu aplicații de fluorură pentru a preveni cariile.

Sialolitiaza se prezintă cel mai adesea ca tumefiere dureroasă, dar în unele cazuri doar ca edem sau durere. Terapia conservatoare constă în căldură locală, masaj și hidratare. Stimularea secreției salivare cu dropsuri cu mentă sau lămâie poate elimina pietrele mici. Tratamentul antibiotic este necesar atunci când infecția bacteriană este suspectată. La adulți, *parotidita acută bacteriană* afectează cel mai frecvent pacienții deshidratați, slăbiți sau postoperator. *Staphylococcus aureus*, incluzând formele rezistente la meticilină și bacteriile anaerobe, sunt cei mai comuni agenți patogeni. Sialadenita cronică bacteriană este cauzată de secreția salivară redusă și infecțiile bacteriene recurente. Când infecția bacteriană suspectată nu este receptivă la terapie, diagnosticul diferențial ar trebui să fie extins pentru a include tumorile benigne și neoplasmele maligne, afecțiunile limfoproliferative, sindromul Sjögren, sarcoidoza, tuberculoza, limfadenita, actinomicoza și granulomatoza Wegener. Hipertrofia bilaterală nedureroasă a parotidelor apare în diabet zaharat, ciroză, bulimie, infecția cu HIV/SIDA și la medicamente (de exemplu, iod, propiltiouracil).

Adenomul pleiomorf reprezintă două treimi dintre toate neoplasmele salivare. Parotida este principala glandă salivară afectată, iar tumora se prezintă ca o formațiune fermă, cu creștere lentă. Recurența tumorilor benigne este frecventă dacă rezecția este incompletă. Tumorile maligne, cum ar fi carcinomul mucoepidermoid, carcinomul chistic adenoid și adenocarcinomul, tind să crească relativ repede, în funcție de grad. Ele pot ulcera și invada nervii, care produc parestezie și paralizie facială. Rezecția chirurgicală reprezintă principalul tratament. Radioterapia (în special terapie cu fascicul de neutroni) este utilizată când chirurgia nu este posibilă și este folosită post-rezecție pentru anumite tipuri histologice cu risc ridicat de recurență. Tumorile maligne ale glandelor salivare au o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 68%.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ÎNGRIJIREA DENTARĂ A PACIENȚILOR CU BOLI MEDICALE

Îngrijirea dentară de rutină (de exemplu, extracția, detartrajul,curățarea, restaurarea dinților și lucrările pe canal) este remarcabil de sigură. Cele mai frecvente preocupări în ceea ce privește îngrijirea dentară a pacienților cu boli medicale sunt teama excesivă de sângerare la pacienții cu tratament anticoagulant, infecții ale valvelor cardiace și ale lucrărilor protetice prin însămânțare hematogenă a florei orale și complicațiile cardiovasculare ce rezultă din utilizarea vasopresoarelor cu anestezicele locale în timpul tratamentului dentar. Experiența confirmă faptul că riscurile pentru oricare dintre aceste complicații sunt foarte mici.

Pacienții care au suferit extracții dentare sau intervenții chirurgicale alveolare și gingivale rar au sângerări necontrolate când anticoagularea cu warfarină este menținută în limitele terapeutice recomandate în prezent pentru prevenirea trombozei venoase, a fibrilației atriale sau a valvelor cardiace mecanice. Complicațiile embolice și decesul au fost totuși raportate în timpul subdozării cu anticoagulant. Anticoagularea terapeutică ar trebui confirmată înainte și în timpul procedurii. De asemenea, dozele mici de aspirină (de exemplu, 81-325 mg) pot fi continuate în condiții de siguranță. Pentru pacienții în tratament cu aspirină și un alt medicament antiplachetar (de exemplu, clopidogrel), decizia de a continua cu medicamentul antiplachetar secundar trebuie să se bazeze pe considerațiile individuale ale riscurilor de tromboză și sângerare.

Pacienții cu risc de endocardită bacteriană ar trebui să mențină o igienă orală optimă, inclusiv folosirea aței dentare și curățarea profesională regulată. În prezent, ghidurile recomandă ca antibioticele profilactice să fie limitate la pacienții cu risc crescut de endocardită bacteriană care sunt supuși procedurilor dentare și orale ce implică semnificativ manipularea gingivală sau a țesutului periapical sau penetrarea mucoasei orale. Dacă apar sângerări neașteptate, antibioticele administrate în termen de 2 ore după procedură oferă o profilaxie eficientă.

Însămânțarea bacteriană hematogenă de la infecția orală poate produce, fără îndoială, infecția la distanță a protezelor articulare și, prin urmare, necesită îndepărtarea țesutului infectat (de exemplu, drenaj, extracție, lucrări pe canal) și tratament adecvat cu antibiotice. Cu toate acestea, lipsesc dovezile că infecția tardivă a protezelor articulare apare după procedurile de rutină. Din acest motiv, profilaxia cu antibiotice nu este recomandată înainte de chirurgie dentară la pacienții cu ace, șuruburi și plăci ortopedice. Aceasta se recomandă totuși în primii 2 ani de la operația de înlocuire a articulației pentru pacienții care au artropatii inflamatorii, imunosupresie, diabet zaharat tip 1, infecții articulare protetice anterioare, hemofilie sau malnutriție.

Preocuparea apare de multe ori cu privire la utilizarea vasoconstrictoarelor la pacienții cu hipertensiune arterială și boli cardiovasculare. Vasoconstrictoarele cresc profunzimea și durata anesteziei locale, reducând astfel doza de anestezic și posibila toxicitate. Dacă se evită injectarea intravasculară, 2% lidocaină cu 1:100 000 epinefrină (limitat la un total de 0,036 mg epinefrină) poate fi utilizată în siguranță la pacienții cu hipertensiune arteriala controlată și boală coronariană stabilă, aritmie sau insuficiență cardiacă congestivă. Trebuie precauție la pacienții care au luat antidepresive triciclice și beta-blocante neselective, deoarece aceste medicamente pot potența efectul epinefrinei.

Tratamentele dentare elective trebuie amânate pentru cel puțin o lună după infarctul miocardic, după care riscul de reinfarct este scăzut dacă pacientul este medical stabil (de exemplu, ritm stabil, angină stabilă și fără insuficiență cardiacă). Pacienții care au suferit un accident vascular cerebral ar trebui să aibă o procedură dentară electivă amânată timp de 6 luni. În ambele situații, reducerea eficientă a stresului necesită controlul bun al durerii, inclusiv utilizarea unei cantități minime de vasoconstrictor necesar să ofere o bună hemostază și anestezie locală.

Terapia cu bifosfonați este asociată cu osteonecroza maxilarului. Cu toate acestea, riscul terapiei cu bifosfonat oral este foarte scăzut. Cei mai mulți pacienți afectați au primit terapia cu aminobifosfonați în doze mari pentru mielom multiplu sau pentru cancerul de sân metastatic și au fost supuși unei extracții dentare sau unei intervenții chirurgicale stomatologice. Apar leziuni intraorale prin expunerea osului dur galben-alb ce implică mandibula sau maxilarul. Două treimi sunt dureroase. Testele de screening pentru determinarea riscului de osteonecroză nu sunt de încredere. Pacienții programați pentru terapie cu aminobifosfonați trebuie să primească servicii stomatologice preventive care reduc riscul de infecție și necesitatea, în viitor, a unei intervenții chirurgicale dento-alveolare.

HALITOZA

Halitoza provine, în mod tipic, din cavitatea orală și nazală. Compușii volatili sulfurici ce rezultă din descompunerea de către bacterii a alimentelor și debridatele celulare sunt responsabile pentru mirosul urât. Boala parodontală, cariile, formele acute de gingivită, protezele dentare prost fixate, abcesele orale și limba încărcată sunt cauzele frecvente. Tratamentul include corectarea igienei precare, tratarea infecției și perierea limbii. Xerostomia poate produce și exacerba halitoza. Resturile de descompunere din criptele tonsilare, diverticulul esofagian, staza esofagiană (de exemplu, acalazia, strictura), sinuzita și abcesul pulmonar pot fi luate în considerare în unele cazuri. Unele boli sistemice produc mirosuri distincte: insuficiența renală (amoniac), hepatic (miros de pește) și cetoacidoza (fructat). Gastrita cu *Helicobacter pylori* poate produce, de asemenea, respirație amoniacală. Dacă nu este detectat niciun miros, atunci pseudohalitoza sau halitofobia trebuie luate în considerare. Aceste afecțiuni reprezintă grade variate de boli psihiatrice.

ÎMBĂTRÂNIREA ȘI SĂNĂTATEA ORALĂ

Deși pierderea dinților și afecțiunile dentare nu sunt consecințe normale ale îmbătrânirii, o gamă complexă de modificări structurale și funcționale apar odată cu vârsta, care pot afecta sănătatea orală. Modificări subtile în structura dintelui (de exemplu, diminuarea spațiului și a volumului, scleroza tubilor dentinei și alterarea proporțiilor nervoase și vasculare ale conținutului pulpar) duc la diminuarea sau alterarea sensibilității dureroase, reducerea capacității de reparare și creșterea fragilității dintelui. În plus, înlocuirea cu grăsime a acinilor salivari indusă de vârstă poate reduce rezerva fiziologică, astfel crescând riscul de xerostomie.

Igiena orală precară apare când vederea scade sau când pacienții își pierd dexteritatea manuală și flexibilitatea extremității superioare. Acest lucru este frecvent la rezidenții căminelor de îngrijire și trebuie accentuat deoarece s-a arătat că igiena orală și dentară regulată reduce incidența pneumoniei și a mortalității la această populație. Alte riscuri pentru pierderea dentară includ expunerea limitată pe parcursul vieții la fluor și preferința unor bătrâni pentru alimente foarte dulci atunci când gustul și mirosul scad. Acești factori apar la o proporție în creștere de persoane cu vârsta peste 75 de ani care își păstrează dinții cu lucrări intense de reconstrucție și cu rădăcini expuse. Fără o îngrijire asiduă, descompunerea poate deveni avansată, deși poate rămâne asimptomatică. În consecință, cea mai mare parte sau întregul dinte poate fi distrus înainte ca procesul să fie detectat.

Boala parodontală, o cauză principală a pierderii dinților, este indicată de pierderea înălțimii osului alveolar. Peste 90% dintre americani au un anumit grad al bolii parodontale până la vârsta de 50 de ani. Adulții sănătoși care nu au experimentat o pierdere semnificativă a osului alveolar până în al șaselea deceniu, nu dezvoltă în mod obișnuit o agravare semnificativă odată cu înaintarea în vârstă.

Edentarea completă la vârstă avansată, deși mai puțin frecventă decât în deceniile anterioare, este încă prezentă la aproximativ 50% din americanii cu vârsta ≥ 85 de ani. Vorbirea, masticația și contururile faciale sunt afectate în mod dramatic. Edentarea poate agrava, de asemenea, apneea de somn obstructivă, în special la cei fără simptome în timp ce poartă proteză. Protezele dentare pot îmbunătăți vorbitul și pot restabili contururile faciale diminuate. Masticația este restaurată mai puțin decât se prezice, și aceste proteze așteptate pentru a îmbunătăți aportul oral sunt de multe ori dezamăgitoare. Protezele dentare necesită ajustarea periodică pentru a se potrivi cu inevitabila remodelare care conduce la un volum diminuat al crestei alveolare. Durerea poate rezulta din frecare sau leziuni traumatice produse de proteza desfăcută. Potrivirea slabă și igiena orală deficitară pot permite candidozei să se dezvolte. Aceasta poate fi asimptomatică sau dureroasă și este indicată prin țesut neted sau granular eritematos conform cu zona acoperită de aparat.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 3

ATLAS AL MANIFESTĂRILOR BUCALE ALE BOLILOR

Samuel C. Durso ■ Janet A. Yellowitz

Starea de sănătate a cavității bucale este legată de bolile cardiovasculare, de diabetul zaharat și de alte boli sistemice. De aceea, examinarea cavității bucale pentru semne ale unor boli este o parte cheie a examenului fizic. Acest capitol prezintă numeroase fotografii importante (**Fig. 3-1** la **3-27**) ilustrând multe dintre situațiile discutate în Cap. 2, *Manifestările orale ale bolilor*. Sunt reprezentate condițiile afectării dinților, a țesutului periodontal și a mucoasei.

FIGURA 3-1
Hiperplazie gingivală cauzată de blocante ale canale de calciu.

FIGURA 3-2
Lichen plan oral.

FIGURA 3-3
Lichen plan eroziv.

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 3-4
Sindrom Stevens-Johnson – reacție la nevirapin.

FIGURA 3-5
Candidoză eritematoasă sub proteză (pacientul ar trebui tratat pentru infestația fungică).

FIGURA 3-6
Parodontită severă.

A

B

FIGURA 3-7
Cheilită angulară.

FIGURA 3-8
Leucoplazie sublinguală.

Scanned with OKEN Scanner

A

B

FIGURA 3-9
A. Epulis (hipertrofie gingivală) sub proteză. ***B.*** Epulis fissuratum.

FIGURA 3-10
Leziuni traumatice pe interiorul obrazului.

FIGURA 3-11
Leucoplazie orală, subtip leucoplazie omogenă.

FIGURA 3-12
Carcinom bucal.

FIGURA 3-13
Gură sănătoasă.

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 3-14
Limbă geografică.

FIGURA 3-15
Gingivită moderată.

FIGURA 3-16
Retragere gingivală.

FIGURA 3-17
Tartru masiv și inflamație gingivală.

FIGURA 3-18
Inflamație gingivală severă și tartru masiv.

FIGURA 3-19
Cavitatea rădăcinii în prezența bolii parodontale severe.

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 3-20
Ulcer pe marginea laterală a limbii – potențial carcinom.

FIGURA 3-23
Piatră salivară.

FIGURA 3-21
Osteonecroză.

A *B*

FIGURA 3-24
A. Tartru. ***B.*** Dinți curățați.

FIGURA 3-22
Boală parodontală severă, lipsă dinte, dinți foarte mobili.

FIGURA 3-25
Ulcer traumatic.

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 3-26
Limbă fisurată.

FIGURA 3-27
Limbă albă – posibil candidoză.

MULȚUMIRI

Dr. Jane Atkinson a fost coautor al acestui capitol la ediția a 17-a a lucrării *Harrison's Principles of Internal Medicine*. O parte din materiale au fost refolosite în ediția a 18-a.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 4

DISFAGIA

Ikuo Hirano ■ Peter J. Kahrilas

Disfagia – dificultatea la înghițire – se referă la problemele de tranzit al alimentelor și al lichidelor din cavitatea bucală spre hipofaringe ori către esofag. Disfagia severă poate compromite nutriția, poate cauza aspirație sau poate reduce calitatea vieții. Terminologia adițională ce face referire la disfuncții de înghițire este prezentată în continuare. *Afagia* denotă obstrucție esofagiană completă cel mai des întâlnită în instalarea rapidă a bolului alimentar sau a unui corp străin impactat. *Odinofagia* se referă la durere la înghițire, tipic fiind rezultatul ulcerației mucoasei din orofaringe sau esofag. Este frecvent acompaniată de disfagie, dar inversarea lor nu este corectă. *Globul faringian* este senzația de corp străin localizată la nivelul gâtului care nu interferează cu înghițirea și care uneori este ameliorată la înghițire. Disfagia orofaringiană (de transfer) rezultă din regurgitare nazală sau din aspirația pulmonară din timpul înghițitului și este caracteristică acestei situații. *Fagofobia* (frica de a înghiți) și *refuzul de a înghiți* pot fi psihogene sau legate de anxietatea anticipatorie despre obstrucția bolului alimentar, odinofagie sau aspirație.

FIZIOLOGIA DEGLUTIȚIEI

Deglutiția începe cu o fază voluntară (orală) care include pregătirea când alimentele sunt mestecate și amestecate cu saliva. Aceasta este urmată de o fază de transfer în care bolul alimentar este împins în faringe de către limbă. Bolul care pătrunde în hipofaringe inițiază răspunsul faringian al deglutiției care este mediat central și care implică o serie de acțiuni complexe, ca rezultat final fiind trecerea mâncării din faringe în esofag fără a pătrunde în căile respiratorii. Pentru a realiza acest lucru, laringele este ridicat și împins înainte, acțiune care facilitează totodată și deschiderea sfincterului esofagian superior (SES). Contracția limbii propulsează bolul alimentar prin SES, urmată de o contracție peristaltică ce golește de resturi faringele către esofag. Sfincterul esofagian inferior (SEI) se relaxează pe măsură ce mâncarea pătrunde în esofag și rămâne relaxat până când contracția peristaltică conduce bolul în stomac. Contracțiile peristaltice provocate ca răspuns la înghițire sunt numite peristaltism primar și implică inhibiția secvențială urmată de contracția musculaturii de-a lungul întregii lungimi a esofagului. Inhibiția care precede contracția peristaltică se numește inhibiția deglutiției. Distensia locală a esofagului oriunde pe lungimea sa, care poate să apară în refluxul gastroesofagian, activează peristaltismul secundar care începe la punctul de distensie și evoluează distal. Contracțiile esofagiene terțiare sunt neperistaltice, sunt contracții esofagiene dezordonate care pot fi observate când apar spontan în timpul observației fluoroscopice.

Musculatura cavității orale, a faringelui, SES și a esofagului cervical este striată și inervată direct de neuronii motori inferiori ai nervilor cranieni (**Fig. 4-1**). Musculatura cavității orale este inervată de nervii cranieni cinci (trigeminal) și șapte (facial), limba de nervul cranian doisprezece (hipoglos). Musculatura faringiană este inervată de nervii cranieni nouă (glosofaringian) și zece (vag).

Fiziologic, SES este alcătuit din mușchiul cricofaringian, constrictorul faringian adiacent inferior și de porțiunea proximală a esofagului cervical. Inervația SES derivă din nervul vag, pe când inervația musculaturii ce acționează asupra SES pentru a facilita deschiderea sa în timpul înghițirii provine din nervii cranieni cinci, șapte și doisprezece. SES rămâne închis în repaus datorită atât proprietăților elastice inerente, cât și contracției musculaturii cricofaringiene mediate neurogenic. Deschiderea SES în timpul înghițitului implică întreruperea atât a excitației vagale a cricofaringelui, cât și a contracției simultane a mușchilor suprahiod și geniohiod ce deschid SES în conjuncție cu deplasarea ascendentă și spre înainte a laringelui.

Aparatul neuromuscular peristaltic este distinct în partea proximală și distală a esofagului. Esofagul cervical, asemeni musculaturii faringiene, este alcătuit din mușchi striați și este inervat direct de neuronii motori inferiori ai nervului vag. Peristaltismul în esofagul proximal este guvernat de activarea secvențială a neuronilor motori vagali din nucleul ambiguu. În schimb, esofagul distal și SEI sunt formați din

Scanned with OKEN Scanner

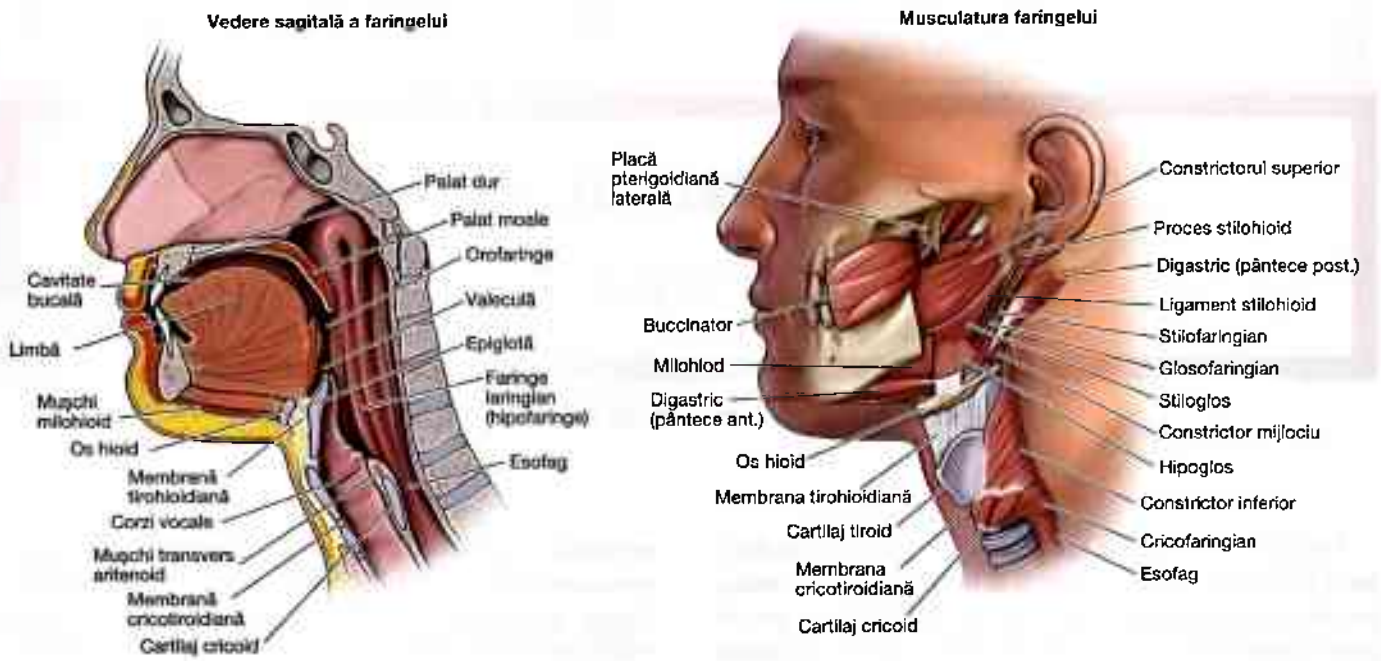


FIGURA 4-1
Vedere sagitală și diafragmatică a musculaturii implicate în actul de deglutiție orofaringiană. A se observa dominanța limbii în imaginea sagitală și relația strânsă dintre intrarea în laringe (căile respiratorii) și esofag. În configurația de repaus ilustrată, intrarea în esofag este închisă. Acest lucru este tranzitoriu reconfigurat astfel încât orificiul esofagian de intrare este deschis și admisia laringiană este închisă în timpul înghițirii. (Adaptat după P.J. Kahrilas, în D.W. Gelfand și J.E. Richter [ed]: *Dysphagia: Diagnosis and Treatament*. New York: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1989, pp. 11-28.)

musculatură netedă și sunt controlați din neuronii inhibitori și excitatori din plexul mienteric esofagian. Neuronii preganglionari medulari din nucleul motor dorsal al vagului determină peristaltism via neuroni ganglionari în timpul fazei de peristaltism primar. Neurotransmițătorii neuronilor excitatori ganglionari sunt acetilcolina și substanța P, iar cei ai neuronilor inhibitori sunt peptidul vasoactiv intestinal și oxidul nitric. Peristaltismul rezultă dintr-un pattern activator al neuronilor ganglionari inhibitori urmați de cei activatori, cu o dominanță progresivă a neuronilor inhibitori distali. Similar, relaxarea SEI apare la debutul inhibiției deglutiției și persistă până când secvența peristaltică este completă. În repaus, SEI este contractat datorită stimulării ganglionilor excitatori și datorită tonusului miogenic intrinsec, o proprietate ce-l diferențiază de esofagul adiacent. Funcția SEI este suplimentată de mușchii din vecinătatea pilierului diafragmatic drept care acționează ca un sfincter extern în timpul inspirației, al tusei sau al ontracției abdominale.

FIZIOPATOLOGIA DISFAGIEI

Disfagia poate fi clasificată în funcție de localizare și de circumstanțele de apariție. În funcție de localizare, observații diferite se aplică disfagiei orale, faringiene și esofagiene. Transportul normal al bolului alimentar depinde de consistența și mărimea bolului, de calibrul lumenului, de integritatea contracției peristaltice și de inhibiția deglutiției atât a SES, cât și a SEI. Disfagia cauzată de un bol alimentar supradimensionat sau de un lumen îngust se numește *disfagie structurală*, pe când disfagia dată de anormalii ale peristaltismului sau de insuficența relaxării sfincterului după înghițire se numește *disfagie propulsivă* sau *motorie*. Mai mult de un mecanism este implicat la un pacient cu disfagie. Sclerodermia se prezintă frecvent cu absența peristaltismului, precum și cu slăbirea SEI ce predispune pacienții la formarea de stricturi peptice. De asemenea, radioterapia pentru cancerele de cap și gât poate agrava deficitele funcționale ale deglutiției orofaringiene date de tumoră și poate cauza stenoză esofagiană cervicală.

Disfagia orală și faringiană (orofaringiană)

Faza orală a disfagiei este asociată cu slabă formare și control al bolului alimentar, astfel încât mâncarea este reținută mai mult timp în cavitatea orală și se poate prelinge afară din gură. Salivația excesivă și dificultatea în a iniția înghițirea sunt semne caracteristice. Un control slab al bolului alimentar poate duce la scurgerea prematură a mâncării în hipofaringe, având ca rezultat aspirația în trahee sau regurgitația în cavitatea nazală. Faza faringiană a disfagiei este

Scanned with OKEN Scanner

asociată cu o retenție a alimentelor în faringe din cauza unei slabe propulsii a limbii sau a faringelui, sau a obstrucției SES. Semnele și simptomele concomitente răgușelii sau disfuncției nervilor cranieni pot fi asociate cu disfagia orofaringiană.

Disfagia orofaringiană poate fi de cauză neurologică, musculară, structurală, iatrogenică, infecțioasă și metabolică. Cele mai comune patologii sunt cele iatrogenice, neurologice și structurale. Cauzele iatrogenice includ intervențiile chirurgicale și radiațiile, frecvent în prezența unor cancere de cap și gât. Disfagia neurogenică ce apare în accidentele vasculare cerebrale, în boala Parkinson și în scleroza laterală amiotrofică este o cauză majoră de morbiditate prin aspirație și malnutriție. Nucleii medulari inervează orofaringele. Lateralizarea disfagiei faringiene implică fie o leziune a structurii faringiene, fie un proces neurologic care vizează selectiv nucleii ipsilaterali din trunchiul cerebral sau nervii cranieni. Progresele imagistice funcționale cerebrale au arătat un rol important al cortexului cerebral în funcția de înghițire și disfagie. Asimetria în reprezentarea corticală a faringelui oferă o explicație pentru disfagia care apare în accidentele vasculare cerebrocorticale unilaterale.

Leziunile structurale orofaringiene care determină disfagie includ diverticulul Zenker, bariera cricofaringiană și neoplazia. Diverticulul Zenker se întâlnește frecvent la pacienții vârstnici, cu o prevalență estimată între 1:1 000 și 1:10 000. În plus, pacienții mai pot prezenta regurgitația resturilor alimentare, aspirație și halitoză. Patogeneza este asociată cu stenoza cricofaringiană care determină micșorarea deschiderii SES și determină creșterea presiunii hipofaringiene la înghițire cu dezvoltarea unui diverticul de pulsiune imediat deasupra cricofaringelui, într-o regiune cu potențial redus precum dehiscența Killian. Bariera cricofaringiană, ce apare ca o indentație proeminentă înapoia celui de-al treilea cartilaj inferior cricoidian, este asociată cu diverticulul Zenker prin faptul că implică o limitare a distensabilității cricofaringiene și poate duce la formarea diverticului Zenker. Totuși, bariera cricofaringiană este o descoperire radiologică frecventă, iar cei mai mulți pacienți cu barieră cricofaringiană sunt asimptomatici, ceea ce face importantă eliminarea etiologiilor alternative pentru disfagie înainte de începerea tratamentului. Mai mult, barierele cricofaringiene pot fi secundare altor afecțiuni neuromusculare.

Din moment ce faza faringiană a deglutiției se întâmplă în mai putin de o secundă, este necesară fluoroscopia secvențială rapidă pentru a evalua anormalitățile funcționale.

Examinarea fluoroscopică adecvată necesită ca pacientul să fie conștient și cooperant. Investigația adună înregistrări ale secvențelor deglutiției în timpul ingestiei de alimente și lichide de consistențe variate. Faringele este examinat pentru a detecta retenția bolului, regurgitația spre cavitatea nazală sau aspirația spre trahee. Sincronizarea și integritatea contracției faringiene și a deschiderii SES la deglutiție sunt analizate pentru a evalua riscul de aspirație și potențialul pentru terapia deglutiției. Anomaliile structurale ale orofaringelui, în special cele care necesită biopsie, ar trebui evaluate prin examinare laringoscopică directă.

Disfagia esofagiană

Esofagul adultului măsoară între 18 și 26 cm în lungime și este anatomic împărțit în esofagul cervical, întins de la joncțiunea laringoesofagiană până la incizura suprasternală, și esofagul toracic, care se continuă până la hiatusul diafragmatic. Când este destins, lumenul esofagului are dimensiuni interne de 2 cm în plan anteroposterior și 3 cm în plan lateral. Disfagia la alimente solide apare atunci când lumenul este îngustat la < 13 mm, dar poate să apară și la diametre mai mari în caz de disfuncție motorie sau la pasajul de alimente puțin mestecate. Leziunile circumferențiale determină mai frecvent disfagie decât leziunile care implică doar parțial circumferința peretelui esofagian. Cele mai frecvente cauze structurale de disfagie sunt inelele Schatzki, esofagita eozinofilică și stricturile peptice. Disfagia apare și în debutul bolii de reflux gastroesofagian fără stricturi având poate la bază alterarea sensibilității, a distensibilității sau a funcției motorii a esofagului.

Tulburările propulsive care conduc la disfagie esofagiană provin din anomaliile peristaltice și/sau ale inhibiției deglutiției ce pot afecta esofagul cervical și cel toracal. Întrucât patologia musculaturii striate implică de obicei atât orofaringele, cât și esofagul cervical, manifestările clinice sunt dominate de disfagia orofaringiană. Bolile ce afectează musculatura netedă implică esofagul toracic și SEI. O manifestare predominantă, absența peristaltismului, se referă fie la absența completă a contracției induse de înghițire, fie la prezența contracțiilor neperistaltice dezorganizate. Absența peristaltismului și eșecul relaxării SEI sunt caracteristici definitorii ale acalaziei. În spasmul esofagian difuz (SED), funcția SEI este normală, iar motilitatea dezorganizată este restrânsă la nivelul corpului esofagian. Absența peristaltismului combinată cu o slăbire severă a SEI este un pattern nespecific, frecvent întâlnit la pacienții cu sclerodermie.

ABORDAREA PACIENTULUI Disfagie

Figura 4-2 prezintă un algoritm de abordare a pacientului cu disfagie.

ANAMNEZA Istoria pacientului este extrem de valoroasă în stabilirea unui diagnostic prezumtiv sau cel puțin în limitarea unui diagnostic diferențial la cei mai mulți pacienți. Elementele-cheie ale anamnezei sunt localizarea disfagiei, circumstanțele în care disfagia este resimțită, alte simptome asociate cu disfagia și evoluția. Disfagia localizată deasupra fosei suprasternale poate indica fie o etiologie orofaringiană, fie una esofagiană, întrucât disfagia distală este resimțită aproximativ 30% din timp. Disfagia care se localizează la nivel toracic este de origine esofagiană. Regurgitarea nazală și aspirația traheobronșică cu înghițire sunt semnele distinctive ale disfagiei orofaringiene sau ale unei fistule traheoesofagiene. Prezența răgușelii poate fi un alt indiciu diagnos-

Scanned with OKEN Scanner

tic important. Când răgușeala precede disfagia, leziunea primară este de obicei laringiană; răgușeala care apare după apariția disfagiei poate rezulta din compromiterea nervului laringian recurent printr-o malignitate. Tipul de alimente care provoacă disfagie este un detaliu esențial. Disfagia intermitentă, care apare doar la alimente solide, sugerează disfagie structurală, pe când disfagia constantă la lichide și la solide sugerează intens o anomalie a nervului motor. Două limitări la acest model: în ciuda faptului că au o anomalie motorie, pacienții cu sclerodermie dezvoltă în general o disfagie ușoară numai pentru solide și, oarecum paradoxal, pacienții cu disfagie orofaringiană de multe ori au o dificultate mai mare de a înghiți lichidele decât solidele. Disfagia care este progresivă pe parcursul mai multor săptămâni, ba chiar luni, ridică suspiciunea pentru neoplazie. Disfagia episodică la solide, care este neschimbată de-a lungul anilor, indică o boală benignă, precum inelul Schatzki sau esofagita eozinofilică. Impactarea alimentelor cu o inabilitate prelungită de a împinge un bolus ingerat chiar și cu ingestia de lichide este tipică pentru o disfagie structurală. Durerea toracică acompaniază frecvent disfagia fie că este legată de modificări motorii, modificări structurale sau de boala de reflux. O istorie prelungită de pirozis ce precede debutul disfagiei este sugestivă pentru strictura peptică și, mai puțin frecvent, pentru adenocarcinomul esofagian. O istorie de intubare nazogastrică prelungită, de chirurgie esofagiană sau a capului și gâtului, de ingestie de agenți caustici sau medicamente, de radiații sau chimioterapie anterioare sau de boli mucocutanate asociate poate ajuta la identificarea cauzei disfagiei. Însoțindu-se de odinofagie, care de obicei este un indicator al ulcerației, esofagita infecțioasă sau cea indusă medicamentos ar trebui să fie suspectată. La pacienții cu SIDA sau cu alte stări imunocompromise, trebuie luată în considerare esofagita cauzată de infecții oportuniste cum ar fi *Candida*, virusul herpes simplex sau citomegalovirus și tumori, precum sarcomul Kaposi și limfomul. O istorie importantă de atopie crește probabilitatea pentru esofagită eozinofilică.

EXAMENUL FIZIC Examenul fizic este important în evaluarea disfagiei orale și faringiene, pentru că disfagia este de obicei doar una dintre multele manifestări ale

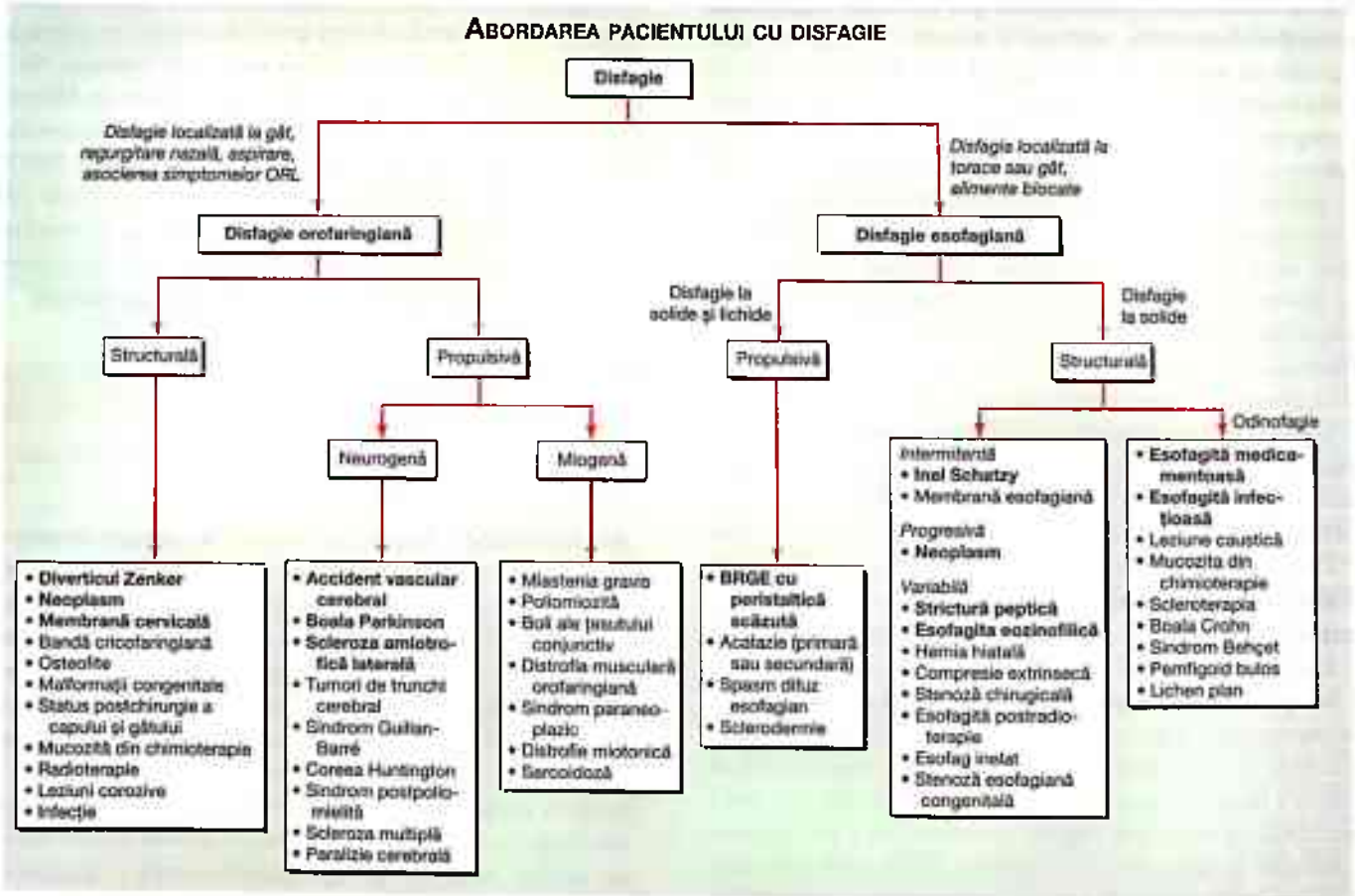


FIGURA 4-2
Abordarea pacientului cu disfagie. Etiologia cu bold este cea mai frecventă. ORL – otolaringologie, BRGE – boala de reflux gastroesofagian.

Scanned with OKEN Scanner

unei afecțiuni mai extinse. Ar trebui obținute semnele de paralizie bulbară sau pseudobulbară, inclusiv dizartria, disfonia, ptoza, atrofia limbii și maxilarul hiperactiv, în completarea dovezilor unei boli neuromusculare generalizate. Gâtul trebuie să fie examinat pentru o hipertrofie tiroidiană. O inspecție atentă a cavității bucale și faringelui va prezenta leziuni care pot interfera cu pasajul alimentelor. Examenul fizic este mai puțin util în evaluarea disfagiei esofagiene deoarece cea mai importantă patologie este limitată la esofag. Excepția notabilă sunt bolile de piele. Modificările tegumentare pot sugera un diagnostic de sclerodermie sau de boli mucocutanate precum pemfigoidul și epidermoliza buloasă, care pot afecta esofagul.

PROCEDURI DIAGNOSTICE Deși cele mai multe cazuri de disfagie sunt atribuite proceselor benigne, disfagia este, de asemenea, un simptom cardinal al mai mai multor neoplazii, ceea ce o face un simptom important de evaluat. Chiar și atunci când nu este atribuită unei malignități, disfagia este de obicei o manifestare a unei entități identificabile și tratabile, ceea ce face evaluarea benefică pentru pacient și mulțumitoare pentru practician. Algoritmul diagnostic specific de urmat este ghidat de detaliile anamnezei. Dacă se suspectează disfagie orală sau faringiană, un studiu fluoroscopic de deglutiție, făcut de obicei de către un terapeut, este procedura de ales. Evaluarea otolaringoscopică și cea neurologică sunt, de asemenea, importante, în funcție de circumstanțe. În cazul suspectării disfagiei esofagiene, endoscopia este unicul test util. Endoscopia permite o mai bună vizualizare a leziunilor mucoase decât o face radiografia cu bariu și, de asemenea, permite obținerea biopsiilor din mucoasă. În plus, intervenția terapeutică cu dilatare esofagiană se poate face ca parte a procedurii în cazul în care este considerată necesară. De notat că apariția esofagitei eozinofilice ca o cauză frecventă de disfagie la adulți a dus la recomandarea ca biopsiile din mucoasa esofagiană să fie recoltate uzual în evaluarea disfagiei neexplicate, chiar dacă nu sunt evidente leziuni endoscopice. Pentru cazurile în care sunt suspectate tulburări de motilitate esofagiene, esofagogastroscopia este încă examinarea principală întrucât afecțiunile neoplazice și inflamatorii pot produce secundar modele fie de acalazie, fie de spasm esofagian. Manometria esofagiană este realizată dacă disfagia nu este adecvat explicată prin endoscopie sau pentru a confirma diagnosticul de tulburare motorie esofagiană suspectată. Radiografia cu bariu poate furniza informații utile, ajutătoare în cazurile de stricturi esofagiene subtile sau complexe, diverticuli esofagieni sau hernie paraesofagiană În anumite cazuri, examenul CT și ecografia endoscopică pot fi utile.

TRATAMENT Tratamentul disfagiei depinde atât de localizare, cât și de etiologia specifică. Disfagia orofaringiană rezultă cel mai frecvent din deficitele funcționale cauzate de tulburări neurologice. În astfel de circumstanțe, tratamentul se concentreaza pe utilizarea manevrelor posturale sau concepute pentru a reduce reziduul faringian și pentru a spori protecția căilor respiratorii, manevre învățate sub îndrumarea unui terapeut instruit. Riscul de aspirație poate fi redus prin modificarea consistenței alimentelor ingerate și a lichidelor. Disfagia ca urmare a accidentele vasculare cerebrale, de obicei, dar nu întotdeauna, se îmbunătățește în mod spontan în primele câteva săptămâni de la eveniment. Cazurile mai severe și persistente pot necesita gastrostomie și nutriție enterală. Pacienții cu miastenia gravis și polimiozită pot răspunde la tratamentul medical al bolii neuromusculare primare. Intervenția chirurgicală cu miotomie cricofaringiană nu este, de obicei, de ajutor, cu excepția tulburărilor specifice precum bariera cricofaringiană idiopatică, diverticulul Zenker și distrofia musculară oculofaringiană. Tulburările neurologice cronice, precum boala Parkinson și scleroza laterală amiotrofică, se pot manifesta cu disfagie orofaringiană severă. Hrănirea printr-o sondă nazogastrică sau printr-un tub de gastrostomie plasat endoscopic pot fi luate în considerare pentru suportul nutrițional; totuși, aceste manevre nu oferă protecție împotriva aspirației de secreții salivare sau a refluxului conținutului gastric.

Tratamentul disfagiei esofagiene este prezentat în detaliu în Cap. 13. Majoritatea cauzelor disfagiei esofagiene sunt gestionate în mod eficient prin dilatare esofagiană, folosind stenturi sau baloane dilatatoare. Cancerul și acalazia sunt adesea gestionate pe cale chirurgicală, deși tehnicile endoscopice sunt disponibile atât pentru terapia paliativă, cât și pentru terapia primară. Etiologiile infecțioase răspund la medicația antimicrobiană sau la tratamentul stării imunosupresive de bază. În cele din urmă, esofagita eozinofilică a apărut ca o cauză importantă de disfagie care cedează la tratament prin eliminarea alergenilor alimentari sau a glucocorticoizilor topici.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 5

GREAȚA, VĂRSĂTURILE ȘI INDIGESTIA

William L. Hasler

Greața este senzația subiectivă a nevoii de a vomita. *Vărsătura* (emeza) este expulzia orală a conținutului gastrointestinal ce rezultă din contracțiile musculaturii intestinale și ale mușchilor pereților toraco-abdominali. Vărsătura este diferită de *regurgitație*, pasajul fără efort al conținutului gastric în gură. *Ruminația* este regurgitația repetată a conținutului stomacal, care poate fi remestecat și reînghițit. Spre deosebire de vărsătură, acest fenomen presupune adesea control volițional. Indigestia este un termen nespecific care include o varietate de acuze ale etajului abdominal superior, precum greața, vărsătura, pirozisul, regurgitația și dispepsia (prezența simptomelor ce par să aibă ca origine zona gastroduodenală). Unii indivizi cu dispepsie raportează predominant arsuri epigastrice, disconfort sau durere. Alții cu dispepsie experimentează o constelație de simptome ce include plenitudine postprandială, sațietate precoce (incapacitatea de a termina o masă din cauza plenitudinii precoce), balonare, eructații (râgâieli) și anorexie.

GREAȚA ȘI VĂRSĂTURILE

MECANISME

Vărsătura este coordonată de trunchiul cerebral și influențată de răspunsul la nivelul intestinului, al faringelui și al peretelui toraco-abdominal. Mecanismele care stau la baza senzației de greață sunt puțin înțelese, dar implică probabil cortexul cerebral, deoarece greața necesită o percepție conștientă. Aceasta este susținută de studii electroencefalografice ce arată activarea regiunilor temporofrontale în timpul greței.

Coordonarea emezei

Nucleii trunchiului cerebral – inclusiv nucleul tractului solitar, nucleii dorsal vagal și frenic, nucleii medulari ce reglează respirația și nucleii ce controlează mișcările faringiene, faciale și ale limbii – coordonează inițierea emezei. Neurotransmițătorii implicați în această coordonare sunt incerți, dar pot participa căile neurokininei NK1, ale serotoninei 5-HT3 și ale vasopresinei.

Mușchii somatici și viscerali prezintă răspunsuri stereotipice în timpul emezei. Mușchii inspiratori ai peretelui toracic și abdominal se contractă, producând o presiune intratoracică și intraabdominală crescută ce facilitează expulzia conținutului gastric. Cardia gastrică herniază prin diafragm și laringele se mișcă în sus pentru a ajuta propulsia vărsăturii. În condiții normale, contracțiile intestinale ce migrează distal sunt reglate printr-un fenomen electric, unda lentă care circulă cu 3 cicli/min în stomac și cu 11 cicli/min în duoden. În emeză, este o abolire a undei lente și o inițiere a vârfurilor propagate oral ce determină contracții retrograde care ajută în expulsia orală a conținutului intestinal.

Activatorii emezei

Stimulii emetici acționează la locuri diferite. Emeza provocată de gânduri sau mirosuri neplăcute are originea în cortexul cerebral, în timp ce nervii cranieni mediază vărsătura după activarea reflexului faringian. Răul de mișcare și afecțiunile urechii interne acționează pe sistemul labirintic, în timp ce iritanții gastrici și agenții citotoxici, precum cisplatina, stimulează nervii aferenți vagali gastroduodenali. Aferenții viscerali nongastrici sunt activați de obstrucția intestinală și colonică și de ischemia mezenterică. Aria postrema, un nucleu medular, răspunde la stimulii emetici toxici din sânge și este denumită zona de declanșare chemoreceptoare. Multe medicamente emetice acționează pe aria postrema, la fel ca și toxinele bacteriene și factorii metabolici produși în timpul uremiei, al hipoxiei și al cetoacidozei.

Neurotransmițătorii care mediază inducția vărsăturii sunt selectivi pentru anumite zone anatomice. Afecțiunile labirintice stimulează receptorii muscarinic vestibular M_1 și histaminergic H_1, în timp ce stimulii aferenți vagali activează receptorii serotoninici 5-HT_3. Aria postrema este intens deservită de nervii ce acționează pe 5-HT_3, M_1, H_1 și pe subtipurile D_2 dopaminici. Transmițătorii din cortexul cerebral sunt puțin înțeleși, deși pot participa și căile CB_1 canabinoide. Terapia farmacologică optimă pentru vărsături necesită înțelegerea acestor căi.

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Greața și vărsătura sunt determinate de afecțiuni din interiorul și exteriorul intestinului, precum și de medicamente și toxine circulatorii (Tabel 5-1).

Afecțiuni intraperitoneale

Obstrucția viscerală și inflamația organelor cavitare și solide pot produce vărsături. Obstrucția gastrică apare în boala ulceroasă și neoplasm, pe când obstrucția intestinului subțire și a colonului apare din cauza adeziunilor, a tumorilor benigne și maligne, a volvulusului, a invaginației sau a bolilor inflamatorii precum boala Crohn. Sindromul arterei mezenterice superioare, ce apare după scăderea în greutate sau după repausul prelungit la pat, se produce când duodenul este comprimat de artera mezenterică superioară. Iradierea abdominală deteriorează funcția motorie intestinală și provoacă stricturi. Colica biliară cauzează greață prin activarea nervilor aferenți viscerali. Vărsăturile din pancreatită, colecistită și apendicită sunt cauzate de iritația viscerală și inducția ileusului. Infecțiile enterice cu virusuri sau bacterii precum *Staphyloccocus aureus* și *Bacillus cereus* determină frecvent vărsături, în special la copii. Infecțiile oportuniste, precum cea cu citomegalovirus sau virusul herpes simplex, induc emeză la pacienții imunocompromiși.

Afecțiunile funcției senzoriomotorii intestinale determină frecvent greață și vărsături. *Gastropareza* este definită ca întârziere în golirea stomacului și apare după vagotomie în adenocarcinomul pancreatic, în insuficiența vasculară mezenterică sau în boli sistemice precum diabetul, sclerodermia și amiloidoza. Cea mai frecventă formă a bolii, gastropareza idiopatică, apare în absența bolilor sistemice și poate urma un prodrom viral, sugerând o etiologie infecțioasă. *Pseudoobstrucția intestinală* este caracterizată de întreruperea activității motorii intestinale și colonice, și conduce la retenția reziduurilor alimentare și a secrețiilor, suprainfecție bacteriană, malabsorbția nutrimentelor și simptome de greață, vărsături, balonare, durere și alterarea defecației. Pseudoobstrucția intestinală poate fi idiopatică sau dobândită, precum neuropatia sau miopatia viscerală familială, sau poate rezulta din boli sistemice sau ca o complicație paraneoplazică a unor malignități precum carcinomul pulmonar cu celule mici. Pacienții cu reflux gastroesofagian pot raporta greață și vărsături, la fel ca și unii pacienți cu sindrom de intestin iritabil (IBS).

Alte afecțiuni funcționale fără modificări organice au fost descrise la adult. *Greața cronică idiopatică* este definită ca greață fără vărsătură, ce apare de câteva ori pe săptămână, în timp ce *vărsăturile funcționale* sunt definite ca unul sau mai multe episoade săptămânale în absența unei boli de alimentație sau a unei afecțiuni psihiatrice. *Sindromul vărsăturilor ciclice* este o afecțiune rară, de etiologie necunoscută, ce produce periodic episoade distincte de greață și vărsături. Sindromul prezintă o asociere puternică a migrenelor, sugerând că unele cazuri pot fi variante ale migrenelor. Vărsăturile ciclice sunt frecvente la copii, deși cazurile de la adult au fost descrise în asociere cu o golire gastrică rapidă și cu un consum cronic de canabis.

TABEL 5-1

CAUZELE GREȚEI ȘI ALE VĂRSĂTURILOR

INTRAPERITONEALE	EXTRAPERITONEALE	MEDICAȚIE/AFECȚIUNI METABOLICE
Afecțiuni obstructive	Boli cardiopulmonare	Medicamente
Obstrucția pilorică	Cardiomiopatia	Chimioterapia pentru cancer
Obstrucția intestinului subțire	Infarctul miocardic	Antibiotice
Obstrucția colonului	Boli labirintice	Antiaritmice cardiace
Sindromul arterei mezenterice superioare	Răul de mișcare	Digoxin
Infecții enterice	Labirintita	Hipoglicemiante orale
Virale	Neoplasm	Contraceptive orale
Bacteriene	Afecțiuni intracerebrale	Boli endocrinice/metabolice
Boli inflamatorii	Neoplasm	Sarcina
Colecistită	Hemoragii	Uremia
Pancreatită	Abcese	Cetoacidoza
Apendicită	Hidrocefalie	Boli tiroidiene și paratiroidine
Hepatită	Boli psihiatrice	Insuficiența suprarenaliană
Alterarea funcției senzoriomotorii	Anorexia și bulimia nervoasă	Toxine
Gastropareza	Depresia	Insuficiența hepatică
Pseudoobstrucția intestinală	Vărsătura postoperatorie	Etanol
Refluxul gastroesofagian		
Greața cronică recurentă		
Vărsăturile funcționale		
Sindromul vărsăturilor ciclice		
Colica biliară		
Iradierea abdominală		

Scanned with OKEN Scanner

Afecțiuni extraperitoneale

Infarctul miocardic și insuficiența cardiacă congestivă pot determina greață și vărsături. Emeza postoperatorie apare după 25% dintre intervențiile chirurgicale, mai frecvent laparotomii și operații ortopedice, și este mai frecventă la femei. Presiunea intracraniană crescută din cauza tumorilor, a sângerărilor, a abceselor sau a obstrucției scurgerii fluidului cefalorahidian produce vărsături remarcabile cu sau fără greață. Răul de mișcare, labirintita și boala Ménière determină emeză prin căile labirintice. Pacienții cu boli psihiatrice, incluzând anorexia nervoasă, bulimia nervoasă, anxietatea și depresia, pot raporta greață semnificativă ce poate fi asociată cu o golire gastrică întârziată.

Medicamentele și afecțiunile metabolice

Medicamentele determină vărsături prin acțiunea la nivelul stomacului (analgezice, eritromicină) sau la nivelul ariei postrema (digoxin, opiacee, medicamente antiparkinsoniene). Agenții emetici includ antibioticele, antiaritmicele cardiace, antihipertensivele, hipoglicemiantele orale și contraceptivele. Chimioterapia pentru cancer determină vărsătură ce poate fi acută (în câteva ore de la administrare), târzie (după una sau mai multe zile) sau anticipată. Emeza acută, ce apare din cauza agenților puternic emetici, precum cisplatina, este mediată de căile $5\text{-}HT_3$, în timp ce emeza târzie este independentă de $5\text{-}HT_3$. Greața anticipată răspunde adesea mai bine la terapia anxiolitică decât la antiemetice.

Câteva afecțiuni metabolice provoacă greață și vărsături. Sarcina este cea mai importantă cauză endocrinologică de greață ce afectează 70% dintre gravidele din primul trimestru. Hyperemesis gravidarum este o formă severă de greață în sarcină ce poate produce pierderi semnificative de fluide și tulburări electrolitice. Uremia, cetoacidoza și insuficiența suprarenaliană, precum și bolile tiroidine și paratiroidiene, sunt alte cauze metabolice ale emezei.

Toxinele circulante provoacă emeza prin efectele asupra ariei postrema. Toxinele endogene sunt generate în insuficiența hepatică fulminantă, în timp ce enterotoxinele exogene pot fi produse de infecțiile bacteriene enterice. Intoxicația cu etanol este o cauză toxică frecventă de greață și vărsături.

ABORDAREA PACIENTULUI Greață și vărsături

ANAMNEZA ȘI EXAMENUL CLINIC Anamneza ajută la clarificarea etiologiei greței și a vărsăturilor inexplicabile. Medicamentele, toxinele și infecțiile gastrointestinale determină frecvent simptome acute, în timp ce bolile cunoscute provoacă acuze cronice. Obstrucția pilorică și gastropareza produc vărsături până într-o oră de la masă, în timp ce emeza din obstrucția intestinală apare mai târziu. În cazurile severe de gastropareză, vărsătura poate conține reziduri de alimente ingerate cu ore sau zile înainte. Hematemeza ridică suspiciuni asupra unui ulcer, a unui neoplasm ori a unei rupturi Mallory-Weiss, în timp ce emeza fetidă apare în obstrucția intestinală distală sau colonică. Vărsătura biliară exclude obstrucția gastrică pe când emeza cu alimente nedigerate apare în diverticulul Zenker sau acalazie. Ameliorarea durerii abdominale cu emeza caracterizează obstrucția intestinală, în timp ce vărsătura nu are efect în durerea din pancreatită sau colecistită. Scăderea accentuată a greutății ridică suspiciunea de neoplasm sau obstrucție. Febra sugerează inflamație, o sursă intracraniană este luată în considerare dacă se asociază dureri de cap sau modificări ale câmpului vizual. Vertijul sau tinitusul indică o afecțiune labirintică.

Examenul fizic completează informațiile din anamneză. Hipotensiunea ortostatică și scăderea turgorului pielii indică o pierdere a lichidului intravascular. Modificările pulmonare ridică suspiciuni asupra aspirației vărsăturii. Auscultația abdominală poate dezvălui absența zgomotelor intestinale din ileus. Zgomotele înalte, ascuțite sugerează obstrucție intestinală pe când un răpăit succesiv dat de mișcarea laterală abruptă a pacientului este întâlnit în gastropareză sau obstrucție pilorică. Sensibilitatea sau apărarea involuntară ridică suspiciuni asupra inflamației, în timp ce sângele din materiile fecale sugerează leziuni ale mucoasei din ulcer, ischemie sau tumori. Afecțiunile neurologice se prezintă cu edem papilar, pierderea câmpului vizual sau modificări neurologice de focar. Neoplazia este sugerată de palparea unor mase sau adenopatii.

TESTE DE DIAGNOSTIC Pentru simptome dificile sau un diagnostic evaziv, selectarea testelor de screening poate direcționa atenția clinică. Înlocuirea electroliților este indicată pentru hipokaliemie sau alcaloză metabolică. Detecția unei anemii hiposideremice obligă la căutarea unei leziuni a mucoasei. Afectarea pancreaticobiliară este indicată de modificări ale biochimiei pancreatice sau hepatice, în timp ce etiologiile endocrinologice, reumatologice sau paraneoplazice sunt sugerate de modificări serologice sau hormonale. Dacă se suspectează obstrucția intestinală, radiografiile abdominale din pozițiile culcat pe spate și în picioare pot arăta nivelurile intestinale gaz-fluid cu reducerea aerului colonic. Ileusul este caracterizat de bucle intestinale dilatate difuz, pline de aer.

Studiile anatomice pot fi indicate dacă testarea inițială nu duce la diagnostic. Endoscopia superioară detectează ulcere sau neoplazii, pe când radiografia cu bariu a intestinului subțire diagnostichează obstrucția intestinală parțială. Colonoscopia sau clisma cu bariu pot detecta obstrucția colonică. Ecografia sau CT arată procesele inflamatorii intraperitoneale, în timp ce CT sau RMN cerebrală pot arăta afecțiunile intracraniene. Progresele în enterografia CT sau RMN au îmbunătățit definiția inflamației intestinale precum cea din boala Crohn. Angiografia mezenterică, CT sau RMN sunt utile în suspiciunea ischemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Testarea motilității gastrointestinale poate detecta o afecțiune motorie care contribuie la simptomatologie atunci când sunt absente modificările anatomice. Gastropareza este diagnosticată frecvent utilizând scintigrafia gastrică în care este măsurată golirea unei mese marcate radiologic. Testele de respirație izotopică și capsula wireless adresată motilității au fost validate și pot deveni alternative importante scintigrafiei pentru diagnosticul gastroparezei. Diagnosticul pseudoobstrucției intestinale este adesea sugerat de tranzitul baritat anormal și de dilatația lumenului pe radiografia de contrast a intestinului subțire. Întârzierea tranzitului intestinului subțire poate fi detectată cu tehnicile care folosesc capsula wireless. Manometria intestinului subțire poate confirma diagnosticul și poate, în plus, caracteriza modificarea motorie ca fiind neuropatică sau miopatică bazându-se pe modelele contracțiilor. Astfel de investigații pot înlătura necesitatea biopsiei intestinale pentru a evalua degenerarea neuronală sau a mușchilor netezi.

TRATAMENT Greață și vărsături

PRINCIPII GENERALE Terapia vărsăturii este adaptată să corecteze medical sau chirurgical modificările remediabile, dacă este posibil. Spitalizarea este luată în considerare pentru deshidratarea severă, în special dacă reîncărcarea orală cu fluide nu poate fi susținută. Odată ce aportul oral este tolerat, nutrimentele ce sunt administrate cu lichidele sunt sărace în grăsimi, deoarece lipidele întârzie golirea gastrică. Alimentele bogate în reziduuri nedigerabile sunt de evitat deoarece și acestea prelungesc retenția gastrică.

MEDICAȚIA ANTIEMETICĂ Agenții antiemetici cel mai frecvent utilizați acționează la nivelul sistemului nervos central (**Tabel 5-2**). Antihistaminicele, precum meclizina și dimenhidrinatul, și medicamentele anticolinergice, precum scopolamina, acționează pe căi labirintice și sunt utile în răul de mișcare și în afecțiunile urechii interne. Antagoniștii dopaminei D_2 tratează emeza provocată de stimulii ariei postrema și sunt utili pentru etiologiile medicamentoase, toxice și metabolice. Antagoniștii dopaminei traversează liber bariera hematoencefalică și determină anxietate, reacții distonice, efecte hiperprolactinemice (galactoree și disfuncție sexuală) și diskinezie tardivă ireversibilă.

Alte clase de medicamente oferă proprietăți antiemetice. Antagoniștii serotoninei 5-HT_3 precum ondansetron și granisetron au utilitate în vărsăturile postoperatorii, după terapia de iradiere sau pentru a preveni emeza indusă de chimioterapia pentru cancer. Utilitatea antagoniștilor 5-HT_3 pentru alte cauze de emeză este mai puțin cunoscută. Antidepresivele triciclice în doză mică asigură beneficii simptomatice la pacienții cu greață cronică idiopatică și vărsături funcționale, precum și la pacienții diabetici cu greață și vărsături a căror boală este de lungă durată. Alte antidepresive precum mirtazapina pot avea de asemenea efecte antiemetice.

STIMULATORI MOTORI GASTROINTESTINALI Medicamentele care stimulează golirea gastrică sunt indicate pentru gastropareză (Tabel 5-2). Metoclopramidul, o combinație de agonist 5-HT_4 și antagonist D_2, are eficacitate în gastropareză, dar efectele secundare antidopaminergice, în special diskinezia tardivă, limitează utilizarea sa la < 25% dintre pacienți. Eritromicina, antibiotic macrolidic, crește motilitatea gastrointestinală prin acțiunea pe receptorii pentru motilină, un stimulent endogen al activității motorii din post. Eritromicina intravenoasă este utilă pentru pacienții internați cu gastropareză refractară; totuși formele orale au de asemenea ceva utilitate. Domperidona, un antagonist D_2 ce nu este disponibil în Statele Unite, are efecte prokinetice și antiemetice, dar nu ajunge în multe zone corticale, astfel încât anxietatea și reacțiile distonice sunt rare. Principalele efecte adverse ale domperidonei sunt în relație cu hiperprolactinemia prin efectele asupra regiunii pituitare deservite de o barieră hematoencefalică poroasă.

Tulburările refractare de motilitate ale intestinului superior ridică provocări semnificative. Suspensiile lichide ale medicamentelor prokinetice pot fi benefice, pentru că lichidele sunt golite din stomac mai repede decât pastilele. Metoclopramidul poate fi administrat subcutanat la pacienții care nu răspund la medicamentele orale. Pseudoobstrucția intestinală poate răspunde la octreotid, analog de somatostatin, care induce complexele propagative motorii ale intestinului subțire. Inhibitorii acetilcolinesterazei, precum piridostigmina sunt popular recunoscute de a oferi beneficii unor pacienți cu afectarea motilității intestinului subțire. Injecțiile pilorice cu toxină botulinică sunt raportate în studii necontrolate ca fiind utile pacienților cu gastropareză. Plasarea unei jejunostomii pentru alimentare reduce spitalizarea și îmbunătățește starea generală de sănătate la unii pacienți cu gastropareză refractară la medicamente. Opțiunile chirurgicale sunt limitate la cazurile neresponsive, dar gastropareza postvagotomie se poate ameliora cu rezecția aproape totală a stomacului. Stimulatorii electrici implantați gastric pot reduce simptomele, intensifică nutriția, îmbunătățesc calitatea vieții și scad cheltuielile de îngrijire a sănătății din gastropareza refractară la medicație, deși studii mici controlate raportează numai beneficii modeste cu această metodă.

STĂRI CLINICE SELECȚIONATE Unii agenți chimioterapeutici, precum cisplatina, sunt intens emetici. Administrați profilactic, antagoniștii 5-HT_3 previn, în cele

TABEL 5-2

TRATAMENTUL GREȚEI ȘI AL VĂRSĂTURILOR

TRATAMENT	MECANISM	EXEMPLE	INDICAȚII CLINICE
Agenți antiemetici	Antihistaminergic	Dimenhidrinat, meclizină	Rău de mișcare, afecțiune a urechii interne
	Anticolinergic	Scopolamină	Rău de mișcare, afecțiune a urechii interne
	Antidopaminergic	Proclorperazină, tietilperazină	Emeză indusă medicamentos, toxic sau metabolic
	Antagonist 5-HT_3	Ondansetron, granisetron	Emeză indusă de chimioterapie sau radioterapie, emeză postoperatorie
	Antagonist NK_1	Aprepitant	Greață și vărsături induse de chimioterapie
	Antidepresive triciclice	Amitriptilină, nortriptilină	Greață idiopatică cronică, vărsături funcționale, sindromul vărsăturilor ciclice, ?gastropareză
	Alte antidepresive	Mirtazapină	?Vărsături funcționale, ?gastropareză
Agenți prokinetici	Agonist 5-HT_4 și antidopaminergic	Metoclopramid	Gastropareză
	Agonist motilinic	Eritromicină	Gastropareză, ?pseudoobstrucție intestinală
	Antidopaminergic periferic	Domperidonă	Gastropareză
	Analog al somatostatinei	Octreotid	Pseudoobstrucție intestinală
	Inhibitorul acetilcolinesterazei	Piridostigmină	?Afectarea motilității intestinale/pseudoobstrucție
Situații speciale	Benzodiazepine	Lorazepam	Greață și vărsături anticipate din chimioterapie
	Glucocorticoizi	Metilprednisolon, dexametazonă	Emeză indusă de chimioterapie
	Canabinoizi	Tetrahidrocanabinol	Emeză indusă de chimioterapie

Abrevieri: ?, indicația este incertă.

mai multe cazuri, vărsătura acută indusă de chimioterapie (Tabel 5-2). Efecte optime antiemetice se obțin adesea prin combinarea antagoniștilor 5-HT_3 cu glucocorticoizii. Benzodiazepinele, precum lorazepamul, sunt utile pentru a reduce greața și vărsăturile anticipate. Terapia emezei întârziate la 1-5 zile după chimioterapie are mai puțin succes. Antagoniștii neurokininei NK_1 (de exemplu, aprepitant) prezintă efecte antiemetice și împotriva greței atât pe durata perioadele acute, cât și târziu după chimioterapie. Canabinoidele, precum tetrahidrocanabinol, intens susținute pentru emeza asociată cancerului, produc efecte secundare semnificative și nu prezintă eficacitate mai mare decât agenții antidopaminergici. Cele mai multe medicamente antiemetice determină scăderea mai importantă a vărsăturilor decât a greței.

Medicul ar trebui să fie prudent în gestionarea pacientei gravide cu greață. Studiile efectelor teratogene ale agenților antiemetici disponibili furnizează rezultate contradictorii. Au fost efectuate doar câteva studii clinice controlate despre greața din sarcină, deși antihistaminicele, precum meclizina, și antidopaminergicele ca proclorperazina au prezentat eficacitate mai mare decât placebo. Unii obstetricieni oferă terapii alternative cum ar fi piridoxina, acupunctura sau ghimbirul.

Controlul emezei din sindromul vărsăturilor ciclice este o provocare. La mulți pacienți, profilaxia cu antidepresive triciclice, ciproheptadină sau antagoniști β-adrenergici poate reduce frecvența atacurilor. Antagoniștii 5-HT_3 administrați intravenos, combinați cu benzodiazepine precum lorazepamul, pentru efectul sedativ sunt un sprijin temeinic în tratamentul simptomelor acute. Mici studii raportează beneficiile terapiei antimigrenoase, incluzând sumatriptanul, un agonist 5-HT_1 al serotoninei, și medicamentele anticonvulsivante selecționate, precum zonisamida și levetiracetamul.

INDIGESTIA

MECANISME

Cele mai frecvente cauze ale indigestiei sunt refluxul gastroesofagian și dispepsia funcțională. Alte cauze sunt consecințe ale unor boli organice mai serioase.

Refluxul gastroesofagian

Refluxul gastroesofagian poate rezulta dintr-o varietate de defecte fiziologice. Reducerea tonusului sfincterului esofagian inferior (SEI) este o cauză importantă de reflux în sclerodermie și sarcină; acesta poate fi, de asemenea, un factor la pacienții fără alte afecțiuni sistemice. Multe persoane prezintă frecvente relaxări tranzitorii ale SEI în timpul cărora

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

lichidul acid sau nonacid scaldă esofagul. Supraalimentarea și aerofagia pot depăși tranzitor funcția de barieră a SEI, în timp ce afectarea motilității corpului esofagian și secreția salivară redusă prelungesc expunerea la fluid. Rolul herniei hiatale este controversat – deși cei mai mulți pacienți cu reflux prezintă hernie hiatală, cei mai mulți indivizi cu hernie hiatală nu au un pirozis excesiv.

Disfuncția motorie gastrică

Se presupune că afectarea motilității gastrice provoacă reflux gastroesofagian în unele cazuri de indigestie. Golirea gastrică întârziată este, de asemenea, întâlnită în 25-50% dintre cei cu dispepsie funcțională. Relația dintre aceste defecte și inducerea simptomelor este incertă; studiile arată o corelație slabă între severitatea simptomelor și gradele disfuncției motorii. Afectarea relaxării fundusului gastric după masă poate sta la baza unor simptome dispeptice precum balonarea, greața și sațietatea precoce.

Hipersensibilitatea viscerală aferentă

Afectarea funcției senzoriale gastrice este propusă ca factor patogen în dispepsia funcțională. Hipersensibilitatea viscerală aferentă a fost demonstrată pentru prima dată la pacienții cu IBS care aveau o percepție sporită a umflării bolului rectal fără modificări ale complianței rectale. În mod similar, pacienții dispeptici experimentează disconfort mai mare la distensia fundică, pentru reducerea presiunii, decât indivizii sănătoși. Unii pacienți cu pirozis nu prezintă nicio creștere a refluxului lichidului acid sau nonacid. Se crede că aceste persoane cu pirozis funcțional au o percepție mărită a pH-ului și a volumului esofagian normal.

Alți factori

Helicobacter pylori are un rol etiologic clar în boala ulceroasă peptică, dar ulcerele determină un număr mic de cazuri de dispepsie. *H. pylori* este considerat a fi un factor minor în geneza dispepsiei funcționale. În contrast, dispepsia funcțională este asociată cu un sentiment redus al bunăstării mentale și fizice și este exacerbată de stres, sugerând rolul important al factorilor psihologici. Analgezicele provoacă dispepsie, în timp ce nitrații, blocantele canalelor de calciu, teofilina și progesteronul contribuie la refluxul gastroesofagian. Alți stimuli care induc refluxul includ etanolul, tutunul, precum și cafeina prin relaxarea SEI. Factorii genetici pot contribui la dezvoltarea refluxului.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Boala de reflux gastroesofagian

Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este răspândită în societatea occidentală. Pirozisul este raportat lunar de 40% dintre americani și zilnic de 7-10%. Cele mai multe cazuri de pirozis apar din cauza refluxului acid excesiv, deși refluxul lichidului nonacid poate produce simptome similare. Esofagita de reflux alcalin produce simptome asemănătoare BRGE mai frecvent la pacienții care au fost operați pentru boală ulceroasă peptică. Aproximativ 10% dintre pacienții cu pirozis de natură funcțională prezintă grade normale de expunere la acidul esofagian și nicio creștere a refluxului nonacid.

Dispepsia funcțională

Aproximativ 25% din populație are dispepsie de cel puțin șase ori pe an, dar numai 10-20% dintre aceste persoane se prezintă la medic. Dispepsia funcțională, cauza simptomelor la 60% dintre pacienți dispeptici, este definită ca ≥ 3 luni de senzație de plenitudine postprandială, sațietate precoce sau durere epigastrică, sau arsuri cu simptomatologie debutată cu cel puțin șase luni înaintea diagnosticării, în absența cauzelor organice. Cele mai multe cazuri au o evoluție benignă, dar unii pacienți cu infecție cu *H. pylori* sau în tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) pot dezvolta ulcere. Ca și în cazul gastroparezei idiopatice, unele cazuri de dispepsie funcțională rezultă din infecția gastrointestinală anterioară.

Boala ulceroasă

În cele mai multe cazuri de BRGE, nu există nicio distrugere a esofagului. Cu toate acestea, 5% dintre pacienți dezvoltă ulcere esofagiene și unii formează stricturi. Simptomele nu disting în mod credibil esofagita nonerozivă de cea erozivă sau ulcerativă. Dintre cazurile de dispepsie, 15–25% sunt cauzate de ulcerele de stomac sau duoden. Cele mai frecvente cauze de boală ulceroasă sunt infecția cu *Helicobacter pylori* și utilizarea de AINS. Alte cauze rare de ulcer gastroduodenal includ boala Crohn (Cap. 17) și sindromul Zollinger-Ellison (Cap. 14), o afecțiune care rezultă din supraproducția de gastrină dintr-o tumoră endocrină.

Neoplasmul

Pacienții dispeptici caută adesea îngrijiri medicale din cauza fricii de cancer. Cu toate acestea, < 2% dintre cazuri sunt cauzate de neoplazia gastroesofagiană. Carcinomul esofagian cu celule scuamoase apare cel mai frecvent la cei cu istorie de consum de tutun sau etanol. Alți factori de risc includ ingestia caustică anterioară, acalazia și cheratodermia. De obicei, adenocarcinomul esofagian complică refluxul acid de lungă durată. Între 8 și 20% dintre pacinții cu BRGE prezintă metaplazia intestinală a esofagului denumită *metaplazia Barrett*. Această afecțiune predispune la adenocarcinomul esofagian (Cap. 49). Cancerele gastrice includ adenocarcinomul, care predomină în anumite societăți asiatice, și limfomul.

Alte cauze

Infecțiile fungice sau virale esofagiene oportuniste pot provoca pirozis sau disconfort toracic, dar mai des provoacă odinofagie. Alte cauze de inflamație esofagiană includ

esofagita eozinofilică și esofagita medicamentoasă. Colica biliară este cuprinsă în diagnosticul diferențial al dispepsiei, dar majoritatea pacienților cu colică biliară adevărată raportează mai degrabă episoade discrete de durere în hipocondrul drept sau epigastru decât disconfort de pirozis cronic, greață și balonare. Deficitul de lactază intestinală produce gaze, balonare, disconfort și diaree după ingestia de lactoză. Deficitul de lactază apare la 15-25% din populația albă cu originea în nordul Europei, dar este mai frecventă la negri și asiatici. Intoleranța la alți carbohidrați (de exemplu, fructoză, sorbitol) produce simptome similare. Proliferarea bacteriană a intestinului subțire poate produce dispepsie, adesea cu disfuncții intestinale, distensie și malabsorbție. Infiltrarea eozinofilică a mucoasei duodenale este descrisă în unele cazuri de dispepsie. Bolile pancreasului (pancreatita cronică și cancerul), carcinomul hepatocelular, boala celiacă, boala Menetrier, bolile infiltrative (sarcoidoza și gastroenterita eozinofilică), ischemia mezenterică, bolile tiroidei și ale paratiroidei și infiltrarea peretelui abdominal determină dispepsie. Etiologiile extraperitoneale de indigestie includ insuficiența cardiacă congestivă și tuberculoza. Investigațiile despre markerii genetici care predispun la dezvoltarea dispepsiei funcționale sunt în curs de desfășurare.

ABORDAREA PACIENTULUI Indigestie

ANAMNEZA ȘI EXAMENUL FIZIC Îngrijirea pacientului cu indigestie necesită o anamneză temeinică. BRGE produce, în mod clasic, arsuri la stomac, o senzație de căldură substernală în epigastru care se deplasează spre gât. Pirozisul este de multe ori exacerbat de mese și poate trezi pacientul din somn. Simptomele asociate includ regurgitarea de lichid acid sau nonacid și hipersalivația, eliberarea reflexă de secreții salivare sărate în gură. Simptomele atipice includ faringită, astm bronșic, tuse, bronșită, răgușeală, durere în piept ce imită angina pectorală. Unii pacienți cu reflux acid la testarea pH-ului esofagian nu raportează pirozis, dar menționează dureri abdominale sau alte simptome.

Unii pacienți cu dispepsie raportează o predominanță a durerilor epigastrice sau a arsurilor care sunt intermitente și nu sunt generalizate sau localizate în alte regiuni. Alții experimentează un sindrom de suferință postprandială caracterizat de plenitudine, ce apare după mese normale ca dimensiuni și sațietate precoce care previne terminarea unei mese normale, cu balonare asociată, eructații sau greață. Dispepsia funcțională se suprapune cu alte afecțiuni funcționale precum IBS.

Examenul fizic în BRGE și în dispepsia funcțională este de obicei normal. În BRGE atipică, pot fi observate eritemul laringian și wheezing-ul. Regurgitația acidă recurentă poate determina o dentiție deficitară. Dispepticii funcționali pot raporta o sensibilitate epigastrică sau distensie.

Diferențierea dintre cauzele funcționale și organice ale indigestiei presupune excluderea unor caracteristici anamnestice sau ale examinării fizice. Odinofagia sugerează infecție esofagiană, în timp ce disfagia este îngrijorătoare pentru un blocaj esofagian benign sau malign. Alte semne de alarmă includ pierderea inexplicabilă în greutate, vărsăturile recurente, sângerările oculte sau vizibile gastrointestinale, icterul, o masă palpabilă sau adenopatia și un istoric familial de boală malignă gastrointestinală.

TESTE DE DIAGNOSTIC Deoarece indigestia este răspândită și cele mai multe cazuri rezultă din BRGE sau din dispepsia funcțională, un principiu general este să se efectueze doar teste de diagnostic limitate și direcționate la pacienții selecționați.

Odată ce factorii de alarmă sunt excluși (Tabelul 5-3), pacienții cu BRGE tipică nu au nevoie de o evaluare ulterioară și sunt tratați empiric. Endoscopia superioară este indicată pentru a exclude leziuni ale mucoasei, în cazuri cu simptome atipice, simptome care nu răspund la medicamentele supresoare de acid sau la factorii de alarmă. În cazul pirozisului cu durată de > 5 ani, în special la pacienții cu vârsta > 50 de ani, endoscopia este recomandată pentru a cerceta metaplazia Barrett. Totuși, beneficiile clinice și cost-eficiență din această abordare nu au fost validate în studii controlate. Testarea ambulatorie a pH-ului esofagian utilizând metoda cateterului sau a unui dispozitiv-capsulă implantat esofagian este luată în considerare în cazul unor simptome refractare la medicamente și atipice, cum ar fi durerile în piept inexplicabile. Manometria esofagiană este cel mai frecvent recomandată atunci când tratamentul chirurgical al BRGE este luat în considerare. O presiune scăzută a SEI poate prezice eșecul tratamentului medicamentos și ajută la pacienții selectați care necesită intervenție chirurgicală. Demonstrarea afectării peristaltismului corpului esofagian poate influența decizia de intervenție chirurgicală sau poate modifica tipul de operație aleasă. Metodele manometrice de înaltă rezoluție îmbunătățesc caracterizarea propulsiei esofagiene ineficiente, ceea ce poate contribui

TABEL 5-3

SIMPTOME DE ALARMĂ ÎN BRGE
Odinofagie
Scădere ponderală inexplicabilă
Vărsături recurente
Sângerare gastrointestinală ocultă sau abundentă
Icter
Masă palpabilă sau adenopatie
Istoric familial de neoplazie gastrointestinală

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

la afectarea clearance-ului acid esofagian la unii pacienți cu BRGE. Manometria cu teste de provocare poate clarifica diagnosticul la pacienții cu simptome atipice. Perfuzia în orb de soluție salină și apoi acidă în esofag, cunoscută ca *testul Bernstein*, poate arăta dacă disconfortul toracic provine din refluxul acid. Refluxul nonacid poate fi sugerat de scanările refluxului prin medicină nucleară sau detectat prin combinarea testării impedanței și a pH-ului, ceea ce crește randamentul diagnosticului cu 15% față de testarea doar a pH-ului. Măsurarea ambulatorie a nivelurilor esofagiene de bilirubină facilitează diagnosticul de reflux alcalin.

Endoscopia superioară se realizează ca test inițial de diagnostic la pacienții cu dispepsie inexplicabilă care au vârsta > 55 de ani sau care au semne de alarmă din cauza riscurilor crescute de malignitate și ulcer în aceste grupuri. Abordarea pacienților < 55 de ani fără simptome de alarmă depinde de prevalența locală a infecției cu *H. pylori*. Pentru persoanele din regiunile cu prevalență scăzută a *H. pylori* (< 10%), este recomandat un tratament de 4 săptămâni cu medicamente ce scad aciditatea, precum un inhibitor al pompei de protoni. Dacă acesta eșuează, o abordare „testează și tratează" este cel mai adesea aplicată. Statusul *H. pylori* este determinat printr-un test respirator cu uree, măsurarea antigenului din scaun sau prin testarea serologică sangvină. Celor care sunt H. pylori pozitivi li se administrează terapia pentru eradicarea infecției. Dacă simptomele se rezolvă prin regim, nu este necesară nicio intervenție ulterioară. Pentru pacienții din zonele cu mare prevalență a *H. pylori* (> 10%), se recomandă o abordare prin testare inițială și tratament, cu un test ulterior al regimului de supresie a acidului oferit celor la care tratamentul pentru *H. pylori* a eșuat sau sunt negativi pentru infecție. În fiecare dintre aceste subgrupuri de pacienți, endoscopia superioară este rezervată doar pentru cei ale căror simptome nu răspund la terapie.

Testarea suplimentară este indicată în cazul în care alți factori sunt prezenți. În cazul în care se raportează sângerare, o hemogramă este realizată pentru a exclude anemia. Testele tiroidiene sau nivelurile de calciu sunt testate pentru bolile metabolice, în timp ce serologia poate sugera boală celiacă. Pentru posibilele cauze pancreaticobiliare, se realizează teste biochimice pancreatice și hepatice. Dacă se constată anomalii, ecografia sau CT pot oferi informații importante. Măsurarea golirii gastrice este luată în considerare pentru a exclude gastropareza la pacienții ale căror simptome dispeptice se aseamănă suferinței postprandiale atunci când tratamentul medicamentos eșuează. Scintigrafia gastrică evaluează, de asemenea, gastropareza la pacienții cu BRGE, mai ales dacă intervenția chirurgicală este luată în considerare. Testarea respirației după ingestia de carbohidrați poate detecta deficitul de lactază, intoleranța la alți carbohidrați sau proliferarea bacteriană exagerată din intestinul subțire.

TRATAMENT PRINCIPII GENERALE

Pentru indigestia ușoară, reasigurarea că o evaluare atentă nu a evidențiat nicio boală organică gravă poate fi singura intervenție necesară. Medicamentele care produc reflux gastroesofagian sau dispepsie trebuie oprite, dacă este posibil. Pacienții cu BRGE ar trebui să limiteze consumul de etanol, cafeină, ciocolată și tutun, din cauza efectelor acestora asupra SEI. Alte măsuri în BRGE includ ingerarea unei diete sărace în grăsimi, evitând gustările înainte de culcare și ridicarea capului patului.

Terapiile specifice pentru boli organice ar trebui să fie oferite atunci când este posibil. Chirurgia este necesară în afecțiuni precum colica biliară, în timp ce modificările de dietă sunt indicate în deficitul de lactază sau boală celiacă. Unele boli precum ulcerul peptic pot fi vindecate prin regimuri medicale specifice. Totuși, deoarece cele mai multe indigestii sunt cauzate de BRGE sau de dispepsia funcțională, sunt indicate medicamente care scad acidul gastric, modulează motilitatea sau sensibilitatea gastrică.

MEDICAMENTE CARE SUPRESEAZĂ SAU NEUTRALIZEAZĂ ACIDITATEA Medicamentele care reduc sau neutralizează acidul gastric sunt adesea prescrise pentru BRGE. Antagoniștii de histamină H_2 precum cimetidina, ranitidina, famotidina și nizatidina sunt utile în formele ușoare până la moderate de BRGE. Pentru simptomele severe sau pentru multe cazuri de esofagită erozivă sau ulcerativă, sunt necesari inhibitori ai pompei de protoni precum omeprazolul, lansoprazolul, rabeprazolul, pantoprazolul, esomeprazolul sau dexlansoprazolul. Aceste medicamente care inhibă H^+, K^+-ATP-aza gastrică sunt mai potente decât antagoniștii H_2. Până la o treime dintre pacienții cu BRGE nu răspund la inhibitorii pompei de protoni; o treime dintre acești pacienți au reflux nonacid în timp ce 10% au boli legate de acidul persistent. Supresorii acidului pot fi luați în mod continuu sau la cerere, în funcție de severitatea simptomelor. Complicațiile rare ale inhibitorilor pompei de protoni administrați pe termen lung pot include infecția, suprainfecția bacteriană a intestinului subțire, deficiențe nutriționale (vitamina B_{12}, fier, calciu), demineralizarea osoasă și afectarea absorbției medicamentelor (de exemplu, clopidogrel). Mulți pacienți care au început un tratament cu inhibitori de pompă de protoni pot trece la un antagonist H_2. Combinația unui inhibitor al pompei de protoni cu un antagonist H_2 este recomandată pentru unele cazuri refractare.

Medicamentele acid-supresoare sunt de asemena eficace la anumiți pacienți selecționați cu dispepsie funcțională. Metaanaliza a opt studii controlate a calculat o rată a riscului de 0,86 cu 95% interval de încredere de 0,78-0,95, favorizând terapia cu inhibitori ai pompei de protoni față de placebo. Beneficiile unei terapii mai puțin potente de scădere a acidității precum antagoniștii H_2 nu a fost dovedită.

Antiacidele lichide sunt utile pe termen scurt pentru controlul formelor uşoare de BRGE, dar nu sunt prea eficace în formele severe decât dacă sunt administrate în doze mari care provoacă efecte adverse (diaree şi constipaţie dată de agenţii care conţin magneziu, respectiv de aluminiu). Acidul alginic în combinaţie cu antiacidele poate forma o barieră flotantă contra refluxului acid la pacienţii cu simptomatologie de tract superior. Sucralfatul este o sare a hidroxidului de aluminiu şi a sucrozei octasulfat care amortizează şi leagă pepsina şi sărurile biliare. Eficacitatea sa în BRGE este comparabilă cu cea a antagoniştilor H_2.

ERADICAREA HELICOBACTER PYLORI Eradicarea *H. pylori* este indicată în mod clar doar pentru ulcerul peptic şi pentru limfomul gastric asociat mucoasei ţesutului limfoid. Utilitatea terapiei de eradicare în dispepsia funcţională este mai puţin bine stabilită, dar < 15% dintre cazuri sunt legate de această infecţie. Metaanaliza a 13 studii controlate calculând un raport al riscului de 0,91, cu un 95% interval de încredere de 0,87-0,96, favorizează terapia de eradicare *H. pylori* faţă de placebo. Mai multe combinaţii de medicamente şi-au arătat eficacitatea în eliminarea infecţiei (Cap. 14); cele mai multe includ 10-14 zile de inhibitor de pompă de protoni sau subsalicilat de bismut împreună cu două antibiotice. Infecţia cu *H. pylori* este asociată cu o prevalenţă redusă a BRGE, în special la vârstnici. Cu toate acestea, eradicarea infecţiei nu agravează simptomele BRGE. Până în prezent, nu există un consens al recomandărilor în ceea ce priveşte eradicarea *H. pylori* la pacienţii cu BRGE.

AGENŢII CARE MODIFICĂ ACTIVITATEA MOTORIE GASTROINTESTINALĂ Stimulentele motorii (cunoscute şi ca prokinetice), precum metoclopramidul, eritromicina şi domperidona, au utilitate limitată în BRGE. Câteva studii au evaluat eficacitatea medicamentelor de stimulare motorie în dispepsia funcţională; totuşi, nu au fost găsite dovezi convingătoare ale beneficiilor lor. Unii clinicieni sugerează că pacienţii cu simptome asemănătoare suferinţei postprandiale pot răspunde diferit la medicamentele prokinetice. Acidul B-γ-aminobutiric B (GABA-B) baclofen agonist reduce expunerea esofagiană a lichidelor acide şi nonacide prin inhibarea tranzitorie a relaxărilor SEI; acest medicament este propus pentru refluxul refractar acid şi nonacid.

ALTE OPŢIUNI Chirurgia antireflux (fundoplicatura) este cel mai adesea recomandată pacienţilor cu BRGE care sunt tineri şi care pot necesita terapie pe tot parcursul vieţii, au pirozis tipic şi regurgitaţii şi care răspund la inhibitorii de pompă de protoni. De asemenea, tratamentul chirurgical este eficient pentru unele cazuri de reflux nonacid. Persoanele care pot răspunde mai puţin bine la terapia chirurgicală sunt cele cu simptome atipice şi cele care au tulburări motorii ale corpului esofagian. Fundoplicaturile sunt efectuate laparoscopic atunci când este posibil şi includ procedurile Nissen şi Toupet în care stomacul proximal este parţial sau complet înfăşurat în jurul esofagului distal pentru a creşte presiunea SEI. Disfagia, sindromul de balonare şi gastropareza pot fi complicaţii pe termen lung ale acestor proceduri. Utilitatea şi siguranţa terapiilor endoscopice pentru creşterea funcţiei de barieră a joncţiunii gastroesofagiene, incluzând radiofrecvenţa cu livrare de energie şi gastroplicaturarea, nu au fost investigate complet pentru pacienţii cu BRGE refractar.

Unii pacienţi cu pirozis funcţional şi dispepsie funcţională refractară la terapiile standard pot răspunde la antidepresive triciclice în doze mici şi la alte clase de antidepresive. Mecanismul lor de acţiune este necunoscut, dar pot implica scăderea prelucrării durerii viscerale la nivelul creierului. Gazele şi balonarea sunt printre cele mai supărătoare simptome la unii pacienţi cu indigestie şi pot fi dificil de tratat. Excluderea din dietă a alimentelor producătoare de gaze, precum legumele, şi utilizarea de simeticonă sau de cărbune activat oferă beneficii în unele cazuri. Terapiile care modifică flora intestinală, incluzând antibioticele şi preparatele probiotice care conţin culturi bacteriene active, sunt utile pentru cazurile de suprainfecţie bacteriană şi de tulburări funcţionale ale intestinului subţire, dar utilitatea lor în dispepsia funcţională este nedovedită. Tratamentele psihologice pot fi recomandate pentru dispepsia funcţională refractară, dar nu sunt date convingătoare care să sugereze eficacitatea lor.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 6

DIAREEA ȘI CONSTIPAȚIA

Michael Camilleri ■ Joseph A. Murray

Diareea și constipația sunt extrem de comune și, împreună, trag un mare semnal de alarmă în privința mortalității, a morbidității, a dificultăților sociale, a scăderii productivității la locul de muncă și a consumului de resurse medicale. În lume, peste un miliard de oameni suferă unul sau mai multe episoade de diaree acută în fiecare an. Dintre cele 100 de milioane de persoane afectate anual de diaree acută în Statele Unite, aproximativ jumătate trebuie să-și limiteze activitățile, 10% să consulte medicul, ~ 250 000 necesită spitalizare și ~ 5 000 decedează (în special vârstnici). Cheltuiala economică anuală a societății poate depăși 20 de miliarde de dolari. Diareea acută infecțioasă rămâne una dintre cele mai comune cauze de mortalitate în țările în curs de dezvoltare, în special printre copii, contabilizând 2-3 milioane de decese anual. Constipația, în schimb, este rar asociată cu mortalitate și este mai frecventă în țările dezvoltate, ducând adesea la automedicație și, într-o treime dintre cazuri, la consult medical. Statisticile în populație despre diareea cronică și constipație sunt neclare, poate din cauza definițiilor și a raportării variabile, dar frecvența acestor afecțiuni este crescută. Studiile în populația Statelor Unite arată o rată a prevalenței pentru diareea cronică de 2-7%, iar pentru constipația cronică de 12-19%, femeile fiind de două ori mai afectate decât bărbații. Diareea și constipația sunt printre cele mai frecvente acuze ale pacienților cu care se confruntă medicul internist și medicul de familie și totalizează aproape 50% dintre trimiterile către gastroenterolog.

Deși diareea și constipația se pot prezenta ca simptome simple, puțin deranjante, în cazuri extreme pot fi severe și pot pune viața în pericol. Chiar și simptomele ușoare pot fi un semnal al unor leziuni gastrointestinale severe precum cancerul colorectal sau al unei afecțiuni sistemice precum bolile tiroidiene. Având în vedere cauzele heterogene și potențialul sever al acestor acuze comune, este important pentru clinicieni să evalueze clasificarea fiziopatologică și etiologică, strategiile diagnostice și principiile de tratament ale diareei și ale constipației, astfel încât să poată asigura o îngrijire rațională și rentabilă.

FIZIOLOGIA NORMALĂ

Deși funcția primară a intestinului subțire este reprezentată de digestia și asimilarea nutrimentelor din alimente, intestinul subțire și colonul, împreună, au funcții importante ce reglează secreția și absorbția apei și a electroliților, depozitarea și transportul intraluminal ulterior al conținutului, și salvarea unor nutrimente ce nu sunt asorbite în intestinul subțire după metabolismul carbohidrat bacterian. Principalele funcții motorii sunt cuprinse în Tabelul 6-1. Alterările în manipularea fluidelor și a electroliților contribuie semnificativ la diaree. Alterările funcțiilor motorii și senzitive ale colonului determină prevalența crescută a unor sindroame precum sindromul de intestin iritabil (IBS), diareea cronică și constipația cronică.

CONTROLUL NEUROLOGIC

Intestinul subțire și colonul au inervație intrinsecă și extrinsecă. *Inervația intrinsecă*, numită și sistemul nervos enteric, cuprinde niveluri neuronale mienterice, submucoase și

TABEL 6-1

MOTILITATEA GASTROINTESTINALĂ NORMALĂ: FUNCȚII LA NIVELURI ANATOMICE DIFERITE

Stomac și intestin subțire
- Sincronizarea MMC în postul alimentar
- Acomodarea, triturarea, mixarea, transportul
  - Stomac ~ 3 ore
  - Intestin subțire ~ 3 ore
- Rezervorul ileal golește bolurile alimentare

Colon: mixare neregulată, fermentare, absorbție, tranzit
- Ascendent, transvers: rezervor
- Descendent: conduct
- Sigmoid/rect: rezervor funcțional

Abrevieri: MMC, complex motor migrator.

Scanned with OKEN Scanner

mucoase. Funcția acestor niveluri este modulată de interneuroni prin acțiunea aminelor sau a peptidelor neurotransmițătoare incluzând acetilcolina, peptidul intestinal vasoactiv (VIP), opioidele, norepinefrina, serotonina, adenozin trifosfatul (ATP) și oxidul nitric (NO). Plexul mienteric reglează funcția mușchilor netezi, iar plexul submucos influențează secreția, absorbția și fluxul sangvin al mucoasei.

Inervația extrinsecă a intestinului subțire și a colonului face parte din sistemul nervos autonom și ajustează funcțiile motorii și secretorii. Nervii parasimpatici conduc căile viscerale senzoriale și excitatorii spre colon. Fibrele parasimpatice ale nervului vag ajung la intestinul subțire și la colonul proximal de-a lungul ramurilor arterei mezenterice superioare. Colonul distal este inervat de nervii parasimpatici sacrali (S_2-S_4) ai plexului sacrat; aceste fibre trec prin peretele colonului precum fibrele ascendente intracolonice și merg, în unele cazuri, până spre colonul proximal. Principalii neurotransmițători excitatori care controlează funcția motorie sunt acetilcolina și tachikininele, precum substanța P. Nervii simpatici modulează funcția motorie și ajung la intestinul subțire și colon alături de vasele arteriale. În general, efectele sistemului simpatic la nivelul intestinului sunt excitatorii pe mușchii sfincterieni și inhibitorii pe mușchii nesfincterieni. Aferențele viscerale transmit informații de la nivelul intestinului spre sistemul nervos central (SNC); inițial, ele merg de-a lungul fibrelor simpatice, dar pe măsură ce se apropie de măduva spinării se separă, având corpurile celulelor în rădăcina ganglionului dorsal, și intră în cornul dorsal al măduvei spinării. Semnalele aferente se transmit spre creier prin tractul spinotalamic lateral și prin coloana dorsală nociceptivă și sunt apoi proiectate mai departe de talamus și trunchiul cerebral spre cortexul cerebral și insular pentru a fi percepute. Alte fibre aferente au sinapsa în ganglionii prevertebrali și modulează reflex motilitatea intestinală.

ABSORBȚIA ȘI SECREȚIA FLUIDULUI INTESTINAL

Într-o zi obișnuită, în tractul gastrointestinal (GI) pătrund 9 litri de lichid, ~ un litru de lichid rezidual ajunge în colon și prin scaun se excretă 0,2 L/zi de lichid. Colonul are o mare capacitate și rezervă funcțională și poate recupera până la de patru ori volumul său normal de 0,8 L/zi, furnizând o rată a fluxului ce permite reabsorbției să aibă loc. Astfel, colonul poate compensa parțial debitul mărit de fluid spre colon produs de afecțiuni intestinale de absorbție sau secreție.

În colon, absorbția sodiului este predominant electrogenică, asimilarea are loc la nivelul membranei apicale, ea fiind compensată de funcția de export a pompei bazolaterale de sodiu. O varietate de mediatori neuronali și non-neuronali reglează balanța fluidelor și a electroliților incluzând mediatori colinergici, adrenergici și serotoninergici. De asemenea, angiotensina și aldosteronul influențează absorbția colonică, demonstrând dezvoltarea embriologică comună a epiteliului colonic distal și a tubulilor renali.

MOTILITATEA INTESTINULUI SUBȚIRE

În timpul postului alimentar, motilitatea intestinului subțire este caracterizată de un eveniment ciclic numit complex motor migrator (MMC) care ajută la curățarea resturilor nedigerabile din intestinul subțire („menajera" intestinală). Aceste serii de contracții organizate, propagate, durează în medie 4 minute, apar la fiecare 60-90 de minute și, de obicei, implică întregul intestin subțire. După ingestia alimentelor, intestinul subțire produce contracții neregulate, amestecate, de amplitudine relativ scăzută, cu excepția ileonului distal unde contracții mai puternice apar intermitent și golesc ileonul prin transferul bolului alimentar.

STOCAREA ȘI RECUPERAREA ILEOCOLONICĂ

Ileonul distal se comportă ca un rezervor, golindu-se intermitent prin mișcările bolusului alimentar. Această acțiune oferă timp pentru recuperarea (reabsorbția) de lichide, electroliți și substanțe nutritive. Segmentarea de către haustre compartimentează colonul și facilitează amestecarea, retenția de reziduuri și formarea de scaune solide. Există o apreciere crescută a interacțiunii apropiate între funcția colonului și ecologia luminală. Bacteriile rezidente în colon sunt necesare pentru digestia carbohidraților neabsorbiți care ajung în colon, chiar și la oamenii sănătoși, oferind astfel o sursă vitală de nutrimente la nivelul mucoasei. Flora colonului normal ține la distanță, de asemenea, agenții patogeni, printr-o varietate de mecanisme. La oamenii sănătoși, porțiunile ascendentă și transversală ale colonului funcționează ca rezervoare (tranzit, aproximativ 15 ore) și colonul descendent acționează ca un canal (tranzit, aproximativ 3 ore). Colonul este eficient la conservarea sodiului și a apei, o funcție care este deosebit de importantă la pacienții cu depleție de sodiu la care intestinul subțire singur este incapabil să mențină echilibrul de sodiu. Diareea sau constipația pot să apară ca rezultat al alterării funcției de rezervor a colonului proximal sau a funcției de propulsie a colonului stâng. Constipația poate rezulta și din tulburări ale rezervorului rectal sau sigmoid, de obicei ca urmare a disfuncției planșeului pelvian, a sfincterelor anale sau a coordonării defecației.

TONUSUL ȘI MOTILITATEA COLONICĂ

MMC-ul intestinal doar rareori se continuă în colon. Totuși, durata scurtă sau contracțiile fazice combină conținutul colonic; contracțiile de mare amplitudine (> 75 mmHg) propagate (HAPC) sunt uneori asociate cu mișcări ale masei prin colon și, în mod normal, apar de cinci ori pe zi, de obicei la trezire, dimineața, și postprandial. Creșterea frecvenței HAPC poate determina diaree sau urgență de defecare. Contracțiile fazice predominante în colon sunt neregulate, nepropagate și servesc funcției de amestecare.

Scanned with OKEN Scanner

Tonusul colonic se referă la fondul contractilității pe care activitatea contractilă fazică se suprapune (de obicei, contracții cu durata < 15 s). El este un important cofactor în capacitanța colonului (volumul de acomodare) și în senzațiile colonice.

MOTILITATEA COLONICĂ DUPĂ INGESTIA ALIMENTELOR

După ingerare alimentelor, contractilitatea colonică fazică și tonică crește pentru o perioadă de ~ 2 ore. Faza inițială (~ 10 min) este mediată prin nervul vag, ca răspuns la distensia mecanică a stomacului. Răspunsul ulterior al colonului necesită stimulare calorică și este mediat cel puțin parțial de hormoni (de exemplu, gastrină și serotonină).

DEFECAȚIA

Contracția tonică a mușchiului puborectal, care formează o curea în jurul joncțiunii rectoanale, este importantă pentru a menține continența; în timpul defecației, nervii sacrali parasimpatici relaxează acest mușchi, facilitând îndreptarea unghiului rectoanal (**Fig. 6-1**).

Distensia rectului duce la relaxarea tranzitorie a sfincterului anal intern prin inervația intrinsecă și reflexă simpatică. Pe măsură ce contracțiile sigmoidiene și rectale cresc presiunea în interiorul rectului, unghiul rectosigmoidian se deschide cu > 15°. Relaxarea voluntară a sfincterului anal extern (mușchi striat inervat de nervul pudendal) ca răspuns la senzația produsă de distensie permite evacuarea materiilor fecale; acest proces de evacuare poate fi mărit prin creșterea presiunii intraabdominale realizată prin manevra Valsalva. De asemenea, defecarea poate fi amânată în mod voluntar prin contracția sfincterului anal extern.

DIAREEA

DEFINIȚIE

Diareea este vag definită ca pasajul scaunelor anormal lichide sau neformate cu o frecvență crescută. Pentru adulții cu o dietă tipic vestică, scaunul cu o greutate > 200 g/zi poate fi, în general, considerat diareic. Diareea poate fi definită în continuare ca *acută*, dacă are o durată < 2 săptămâni, *persistentă* dacă durează între 2 și 4 săptămâni și *cronică* dacă durează > 4 săptămâni.

Două condiții comune, de obicei asociate cu pasajul scaunului totalizând < 200 g/zi, trebuie diferențiate de diaree, deoarece algoritmii de diagnostic și terapeutic diferă. *Pseudodiareea*, sau pasajul frecvent al unor scaune mici ca volum, este adesea asociată cu urgență rectală și însoțește IBS sau proctita. *Incontinența fecală* este eliberarea involuntară a conținutului rectal și este cel mai adesea determinată de afecțiuni neuromusculare sau de probleme structurale anorectale. Diareea și urgența de a defeca, mai ales dacă sunt severe, pot agrava sau cauza incontinență. Pseudodiareea și incontinența fecală apar la rate de prevalență comparabile sau mai mari decât diareea cronică și trebuie întotdeauna luate în considerare la pacienții care se plâng de „diaree". Diareea prin preaplin poate să apară la pacienții din centrele de îngrijire din cauza fecalomului care este ușor detectabil la examinarea rectală. O anamneză atentă și un examen fizic general permite ca aceste afecțiuni să fie diferențiate de diareea adevărată.

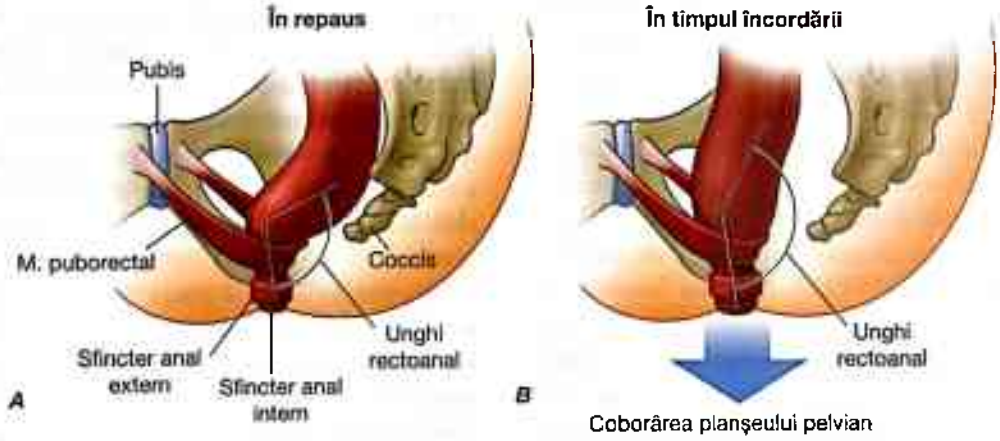


FIGURA 6-1
Vedere sagitală a anusului și rectului (A) în repaus și (B) în timpul forțării de a defeca. Continența este menținută de senzația rectală normală și de contracția tonică a sfincterului anal intern și a mușchiului puborectal, care se înfășoară în jurul anorectului, menținând un unghi anorectal între 80° și 110°. În timpul defecației, mușchii planșeului pelvian (inclusiv puborectal) se relaxază, permițând unghiului anorectal să se îndrepte cu cel puțin 15° și perineului să coboare cu 1-3,5 cm. De asemenea, sfincterul anal extern se relaxează și reduce presiunea asupra canalului anal. (Reprodus cu permisiunea A. Lembo, M. Camilleri: *N Engl J Med* 349: 1360, 2003.)

Scanned with OKEN Scanner

DIAREEA ACUTĂ

Mai mult de 90% dintre cazurile de diaree acută sunt determinate de agenți infecțioși; aceste cazuri sunt adesea însoțite de vărsături, febră și dureri abdominale. Restul de aproximativ 10% sunt cauzate de medicație, ingestia de toxine, ischemie și alte afecțiuni.

Agenții infecțioși

Cele mai multe cazuri de diaree infecțioasă apar prin transmitere fecal-orală sau, mai frecvent, prin ingerarea de alimente sau apă contaminate cu agenți patogeni din materiile fecale umane sau animale. La persoanele imunocompetente, microflora fecală rezidentă conținând > 500 de specii taxonomic distincte, este rareori sursă de diaree și poate juca de fapt un rol în suprimarea dezvoltării patogenilor ingerați. Tulburările florei provocate de antibiotice pot duce la diaree prin reducerea funcției digestive sau permițând dezvoltarea excesivă a agenților patogeni, precum *Clostridium difficile* (Cap. 24). Infecția acută apare atunci când agentul ingerat distruge sau ocolește barierele de apărare imună și nonimună ale gazdei (acidul gastric, enzime digestive, secreția de mucus, peristaltismul și flora supresivă rezidentă). Asocierile clinice stabilite cu enteropatogeni specifici pot oferi indicii pentru diagnostic.

Sunt cinci grupe cu risc înalt de diaree (în SUA):

1. *Călătorii.* Aproape 40% dintre turiștii din regiunile endemice din America Latină, Africa și Asia dezvoltă așa-numita diaree a călătorului, cel mai frecvent produsă de *Escherichia coli* enterotoxigenică sau enteroagregantă, dar și de *Campylobacter, Shigella, Aeromonas, Norovirus, Coronavirus și Salmonella.* Vizitatorii în Rusia (mai ales în Sankt Petersburg) pot avea un risc crescut de diaree asociată *Giardiei*; vizitatorii în Nepal pot dobândi *Cyclospora*. Excursioniștii, cei care merg în campinguri și înotătorii în zonele sălbatice se pot infecta cu *Giardia*. Navele de croazieră pot fi afectate de focare de gastroenterită cauzată de agenți precum norovirusul.
2. *Consumatorii de anumite alimente.* Diareea care apare imediat după consumul alimentelor de la un picnic, banchet sau restaurant poate sugera infecție cu *Salmonella, Campylobacter* sau *Shigella* din carnea de pui, *E. coli* enterohemoragică (O157:H7) de la un hamburger insuficient gătit, *Bacillus cereus* de la orez prăjit sau alte alimente reîncălzite, *Staphylococcus aureus* sau *Salmonella* din maioneză sau creme, *Salmonella* din ouă, *Listeria* din alimente negătite sau brânzeturi moi și specii de *Vibrio, Salmonella* sau hepatită acută cu virus A din fructe de mare, în special dacă sunt crude.
3. *Persoanele imunodeficiente.* Persoanele cu risc pentru diaree le includ pe cele cu imunodeficiență primară (de exemplu, deficit de IgA, hipogamaglobulinemie comună variabilă, boală granulomatoasă cronică) sau cu stări mult mai frecvente de imunodeficiență secundară (de exemplu, SIDA, senescență, supresie farmacologică). De multe ori, patogenii enterici comuni provoacă o boală diareică mai severă și mai prelungită, și, mai ales la persoanele cu SIDA, infecțiile oportuniste precum cele cu specii de *Mycobacterium*, anumite virusuri (citomegalovirus, adenovirus și herpes simplex) și protozoare (*Cryptosporidium, Isospora belli, Microsporida* și *Blastocystis hominis*) pot juca, de asemenea, un rol. La pacienții cu SIDA, agenții transmiși veneric prin rect (de exemplu, *Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum, Chlamydia*) pot contribui la proctocolită. Persoanele cu hemocromatoză sunt în special predispuse la invazia, chiar fatală, a infecțiilor enterice cu specii *Vibrio* și *Yersinia* și ar trebui să evite peștele crud.
4. *Persoanele din centre de îngrijire de zi și membrii familiilor acestora.* Infecțiile cu *Shigella, Giardia, Cryptosporidium*, rotavirus și alți agenți sunt foarte frecvente și ar trebui să fie luate în considerare.
5. *Persoanele instituționalizate.* Diareea infecțioasă este una dintre cele mai frecvente categorii de infecții nosocomiale în multe spitale și instituții de îngrijire pe termen lung; cauzele sunt o varietate de microorganisme, dar cel mai frecvent este *C. Difficile*, care îi poate afecta pe cei care nu au antecedente de utilizare a antibioticelor și poate fi dobândită în comunitate.

Fiziopatologia care stă la baza diareei acute cu agenți infecțioși determină caracteristici clinice specifice care pot fi, de asemenea, utile în diagnostic (**Tabelul 6-2**). Diareea abundentă, apoasă, secundară hipersecreției intestinului subțire apare la ingestia de toxine bacteriene preformate, bacterii producătoare de enterotoxine și patogeni enteroaderenți. Diareea asociată cu vărsături marcate și febră minimă sau absentă poate să apară brusc în câteva ore după ingestia primelor două tipuri; vărsăturile sunt de obicei mai puține, crampele abdominale sau balonarea sunt mai importante, iar febra este mai mare la cea din urmă. Microorganismele invazive și producătoare de citotoxine determină toate febră înaltă și durere abdominală. Bacteriile invazive și *Entamoeba histolytica* determină adesea diaree cu sânge (cunoscută ca dizenterie). *Yersinia* invadează mucoasa ileonului terminal și a colonului proximal și poate determina, în special, durere abdominală severă cu sensibilitate ce mimează apendicita acută.

Diareea infecțioasă poate fi asociată cu manifestări sistemice. Artrita reactivă (cunoscută anterior ca sindromul Reiter), artrita, uretrita și conjunctivita pot însoți sau urma infecțiilor cu *Salmonella, Campylobacter, Shigella* și *Yersinia*. Yersinioza poate duce, de asemenea, la tiroidită de tip autoimun, pericardită și glomerulonefrită. *E. coli* enterohemoragică (O157: H7) și *Shigella* pot determina sindrom hemolitic uremic, cu o rată mare de mortalitate. Sindromul postinfecțios de IBS a fost acum recunoscut ca o complicație a diareei infecțioase. Diareea acută poate fi, de asemenea, un simptom major al multor infecții sistemice incluzând hepatita virală, listerioza, legioneloza și sindromul de șoc toxic.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 6-2

ASOCIERI ÎNTRE PATOLOGIA ŞI BIOLOGIA AGENŢILOR CAUZATORI ŞI MANIFESTĂRILE CLINICE ÎN DIAREEA ACUTĂ INFECŢIOASĂ

PATOBIOLOGIE/AGENŢI	PERIOADA DE INCUBAŢIE	VĂRSĂTURI	DURERI ABDOMINALE	FEBRĂ	DIAREE
Producători de toxine					
Toxine preformate					
Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens	1-8 ore 8-24 de ore	3-4+	1-2+	0-1+	3-4+, apoasă
Enterotoxine					
Vibrio cholerae, Escherichia coli enterotoxigenică, *Klebsiella pneumoniae*, specii de *Aeromonas*	8-72 de ore	2-4+	1-2+	0-1+	3-4+, apoasă
Enteroaderente					
E. coli enteroaderentă şi enteropatogenică, *Giardia*, criptosporidii, helminţi	1-8 zile	0-1+	1-3+	0-2+	1-2+, apoasă, ca terciul
Producători de citotoxine					
C. difficile	1-3 zile	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, de obicei apoasă, ocazional cu sânge
E. coli hemoragic	12-72 de ore	0-1+	3-4+	1-2+	1-3+, iniţial apoasă, apoi cu sânge
Microrganisme invazive					
Inflamaţie minimă					
Rotavirus şi norovirus	1-3 zile	1-3+	2-3+	3-4+	1-3+, apoasă
Inflamaţie variabilă					
Salmonella, specii de *Campylobacter* şi *Aeromonas species, Vibrio parahaemolyticus, Yersinia*	12 ore-11 zile	0-3+	2-4+	3-4+	1-4+, apoasă sau cu sânge
Inflamaţie severă					
specii de *Shigella, E. coli* enteroinvaziv, *Entamoeba histolytica*	12 ore-8 zile	0-1+	3-4+	3-4+	1-2+, cu sânge

Sursă: adaptat după D.W. Powell, în T. Yamada (ed): *Textbook of Gastroenterology and Hepatology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Alte cauze

Efectele secundare ale medicamentelor sunt probabil cauzele neinfecţioase cele mai frecvente ale diareei acute şi etiologia poate fi sugerată de o asociere temporală între utilizare şi debutul simptomelor. Deşi nenumărate medicamente pot produce diaree, unele dintre cele mai des incriminate includ antibioticele, antiaritmicele cardiace, antihipertensivele, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), anumite antidepresive, agenţii chimioterapeutici, bronhodilatatoarele, antiacidele şi laxativele. *Colita ischemică* ocluzivă sau neocluzivă apare, de obicei, la persoanele > 50 de ani; de multe ori se prezintă cu dureri acute în abdomenul inferior care preced diareea apoasă, ulterior cu sânge; şi, în general, rezultă din modificări inflamatorii acute în sigmoid sau colonul stâng, dar care evită rectul. Diareea acută poate să însoţească *diverticulita colonului* şi *boala gref-contra-gazdă*. Diareea acută, adesea asociată cu compromiterea sistemică, poate urma ingestiei de toxine, inclusiv insecticide organofosforice; Amanita şi alte ciuperci; arsenic; şi toxinele preformate de mediu în fructe de mare, cum ar fi ciguatera şi scombroid. Anafilaxia acută de la ingerarea de alimente poate avea o prezentare similară. Condiţiile care provoacă diaree cronică pot fi, de asemenea, confundate cu diareea acută devreme la debut. Această confuzie poate apărea în cazul bolii inflamatorii intestinale (IBD) şi al altor tipuri de diaree cronică inflamatoare care pot avea un debut mai degrabă brusc decât insidios şi manifestări care imită infecţia.

ABORDAREA PACIENTULUI **Diaree acută**

Decizia de a evalua diareea acută depinde de severitate, durată şi diverşi factori legaţi de gazdă (Fig. 6-2). Cele mai multe episoade de diaree acută sunt uşoare şi autolimitante şi nu justifică costurile şi rata de morbiditate potenţială sau intervenţiile de diagnostic sau farmacologice. Indicaţiile pentru evaluare includ diaree abundentă cu deshidratare, scaune cu sânge, febră ≥ 38,5° C (≥ 101°F), durată > 48 h fără ameliorare, utilizarea recentă

Scanned with OKEN Scanner

de antibiotice, noi focare în comunitate, dureri abdominale severe asociate la pacienți > 50 de ani și vârstnici (≥ 70 de ani) sau pacienți cu imunitatea compromisă. În unele cazuri de diaree febrilă moderat severă asociată cu leucocite fecale (sau niveluri crescute ale proteinelor leucocitare fecale) sau cu sânge brut, o evaluare diagnostică poate fi evitată în favoarea unei probe empirice cu antibiotice prezentate mai jos.

Fundamentul diagnosticului la cei suspectați de diaree infecțioasă acută severă este analiza microbiologică din fecale. Prelucrarea include culturi pentru bacterii și agenți patogeni virali, inspecție directă pentru ouă și paraziți și teste imunologice pentru anumite toxine bacteriene (*C. difficile*), antigene virale (rotavirus) și antigene de protozoare (*Giardia, E. histolytica*). Asocierile clinice și epidemiologice menționate anterior pot ajuta la orientarea evaluării. Dacă un anumit agent patogen sau un set de posibili patogeni este atât de implicat, atunci întregul grup de teste de rutină poate să nu fie necesar sau, în unele cazuri, culturi speciale pot fi necesare pentru *E. coli* enterohemoragică și alte tipuri, specii de *Vibrio* și *Yersinia*. Diagnosticul molecular al patogenilor din fecale poate fi făcut prin identificarea secvențelor unice de ADN; și evoluția tehnologiilor microscopice ar putea conduce la un diagnostic mai rapid, mai sensibil, mai specific și cost-eficient în viitor.

Diareea persistentă este de obicei determinată de *Giardia* (Cap. 32), dar ar trebui luate în considerare și alte microorganisme cauzatoare precum *C. difficile* (în special dacă au fost administrate antibiotice), *E. histolytica, Cryptosporidium, Campylobacter* și altele. Dacă testele fecale nu sunt concludente, pot fi indicate sigmoidoscopia flexibilă cu biopsii și endoscopia superioară cu aspirat duodenal și biopsii. Diareea Brainerd este o entitate recunoscută, caracterizată printr-o diaree cu debut brusc care persistă cel puțin 4 săptămâni, dar poate dura și 1-3 ani, și este considerată a fi de origine infecțioasă. Poate fi asociată cu inflamația subtilă a intestinului subțire distal sau a colonului proximal.

Examinarea structurală prin sigmoidoscopie, colonoscopie sau CT abdominală (sau prin alte tehnici imagistice) poate fi utilă la pacienții cu diaree persistentă necaracteristică pentru a exclude IBS sau ca abordare inițială la pacienții cu suspiciune de diaree acută neinfecțioasă precum cea determinată de colita ischemică, diverticulită sau obstrucția parțială intestinală.

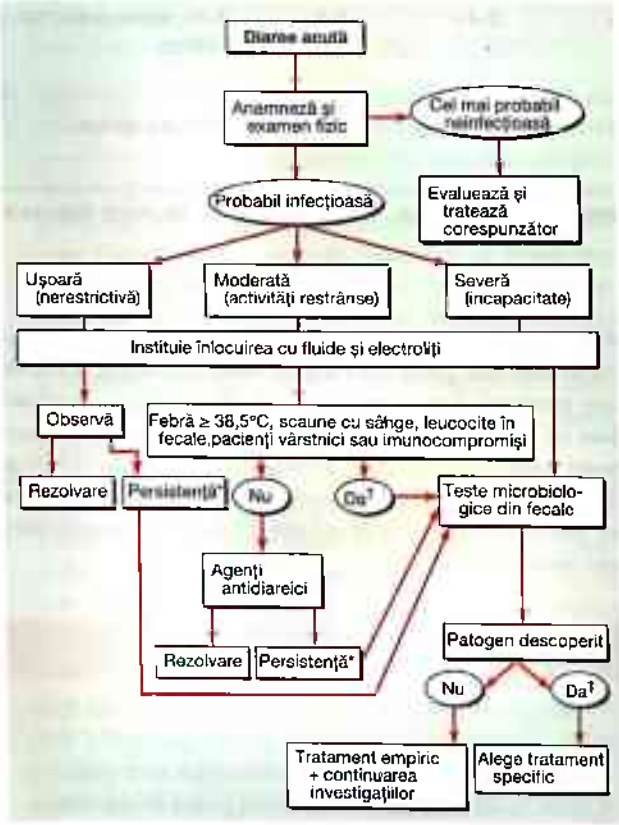


FIGURE 6-2
Algoritm pentru managementul diareei acute. Se ia în considerare tratamentul empiric înaintea evaluării cu (*) metronidazol și cu (†) chinolone.

TRATAMENT Diareea acută

Înlocuirea fluidelor și a electroliților este de o importanță centrală pentru toate formele de diaree acută. Înlocuirea fluidelor singură poate fi suficientă pentru cazurile ușoare. Soluțiile orale cu zahăr-electroliți (băuturi pentru sportivi sau formule speciale) ar trebui să fie administrate prompt în diareea severă pentru a limita deshidratarea, care este cauza majoră de deces. Pacienții deshidratați profund, în special copiii și vârstnicii, necesită rehidratare i.v.

În diareea moderat severă și fără sânge, agenții antimotilitate și antisecretorii, cum ar fi loperamida, pot fi adjuvanți utili pentru a controla simptomele. Astfel de agenți ar trebui evitați în dizenteria febrilă, care poate fi agravată sau prelungită de aceștia. Subsalicilatul de bismut poate reduce vărsăturile și diareea, dar nu trebuie să fie utilizat pentru a trata pacienții imunocompromiși sau pe cei cu insuficiență renală din cauza riscului de encefalopatie la bismut.

Utilizarea judicioasă a antibioticelor este utilă în cazuri selectate de diaree acută și poate reduce severitatea și durata lor (Fig. 6-2). Mulți medici tratează empiric în mod moderat spre sever pacienții cu dizenterie febrilă, fără evaluare diagnostică, folosind o chinolonă, cum ar fi ciprofloxacina (500 mg de două ori pe zi, 3-5 zile).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul empiric poate fi, de asemenea, luat în considerare pentru suspiciunea de giardioză cu metronidazol (250 mg de patru ori pe zi, 7 zile). Selecţia antibioticelor şi a dozelor este, altfel, dictată de patogenii specifici, pattern-urile geografice de rezistenţă, precum şi de condiţiile găsite (Cap. 23 şi 27). Acoperirea antibiotică este indicată, chiar dacă un microorganism cauzal nu este identificat, la pacienţii care sunt imunocompromişi, au valve cardiace mecanice sau grefe vasculare recente, sau vârstnici. Subsalicilatul de bismut poate reduce frecvenţa diareei călătorului. Profilaxia cu antibiotice este indicată doar la anumiţi pacienţi care călătoresc în ţări cu risc înalt unde probabilitatea sau gravitatea diareei dobândite ar fi deosebit de mare, incluzând pe cei imunocompromişi, cu IBD, hemocromatoză sau aclorhidrie gastrică. Utilizarea ciprofloxacinei sau a rifaximinei poate reduce cu 90% diareea bacteriană la aceşti călători, deşi rifaximina nu este potrivită pentru boala invazivă, ci mai degrabă pentru diareea necomplicată a călătorului. În sfârşit, medicii ar trebui să fie vigilenţi ca să identifice, dacă apare, o epidemie de boală diareică şi să alerteze prompt autorităţile de sănătate publică. Acest lucru ar putea reduce numărul final al populaţiei afectate.

DIAREEA CRONICĂ

Diareea cu durată > 4 săptămâni justifică evaluarea pentru a exclude patologii severe subiacente. În contrast cu diareea acută, cele mai multe cauze de diaree cronică sunt neinfecţioase. Clasificarea diareii cronice prin mecanism fiziopatologic facilitează o abordare raţională de management, deşi multe boli provoacă diaree prin mai mult de un mecanism (**Tabelul 6-3**).

Cauze secretorii

Diareile secretorii sunt cauzate de deranjamente în transportul fluidului şi al electroliţilor prin mucoasa enterocolonică. Ele sunt caracterizate clinic prin eliminări fecale apoase, mari ca volum, care sunt de obicei nedureroase şi persistă cu postul. Deoarece nu există nicio soluţie de malabsorbţie, osmolalitatea scaunului este reprezentată de electroliţii endogeni fiziologici fără gap osmotic fecal.

Medicamentele

Efectele secundare ale ingerării regulate de medicamente şi toxine sunt cele mai comune cauze secretorii de diaree cronică. Sute de medicamente eliberate cu sau fără prescripţie medicală (vezi „Diareea acută, alte cauze") pot produce

TABEL 6-3

CAUZE MAJORE DE DIAREE CRONICĂ CONFORM MECANISMULUI FIZIOPATOLOGIC PREDOMINANT

Cauze secretorii
- Laxative stimulatoare exogene
- Ingestia cronică de etanol
- Alte medicamente şi toxine
- Laxative endogene (acizi biliari dihidroxici)
- Diareea secretorie idiopatică
- Anumite infecţii bacteriene
- Boala, rezecţia sau fistula de intestin (↓ absorbţia)
- Obstrucţia parţială de intestin sau impactarea fecală
- Tumori producătoare de hormoni (carcinoid, VIPomul, cancerul medular tiroidian, mastocitoza, gastrinomul, adenomul vilos colorectal)
- Boala Addison
- Defecte congenitale de absorbţie a electroliţilor

Cauze osmotice
- Laxative osmotice ($Mg2^{2+}$, PO_4^{-3}, SO_4^{-2})
- Deficitele de lactază şi alte dizaharide
- Carbohidraţi neabsorbabili (sorbitol, lactuloză, polietilen glicol)

Cauze steatoreice
- Maldigestia intraluminală (insuficienţa pancreatică exocrină, suprapopularea bacteriană, chirurgia bariatrică, boala hepatică)
- Malabsorbţia mucoasă (boala celiacă, boala Whipple, infecţii, abetalipoproteinemia, ischemia)
- Obstrucţia postmucoasă (obstrucţia limfatică)

Cauze inflamatorii
- Boala inflamatorie intestinală idiopatică (boala Crohn, colita ulcerativă cronică)
- Colita limfocitică şi colagenică
- Boala mucoasei mediate imun (imunodeficienţele de tip 1 şi 2, alergiile alimentare, gastroenterita eozinofilică, boala grefă-contra-gazdă)
- Infecţii (bacteriemie invazivă, virusuri sau paraziţi, diareea Brainerd)
- Leziuni de radioterapie
- Neoplazii gastrointestinale

Cauze legate de motilitate
- Sindromul intestinului iritabil (incluzând IBS postinfecţios)
- Neuromiopatii viscerale
- Hipertiroidism
- Medicamente (agenţi prokinetici)
- Postvagotomie

Cauze factiţiale
- Sindromul Munchausen
- Tulburări alimentare

Cauze iatrogenice
- Colecistectomia
- Rezecţia ileală
- Chirurgia bariatrică
- Vagotomia, fundoplicatura

Scanned with OKEN Scanner

diaree. Utilizarea mascată sau obișnuită a laxativelor stimulante [de exemplu, Senna, Cascara, bisacodyl, acid ricinoleic (ulei de ricin)] trebuie să fie, de asemenea, luată în considerare. Consumul cronic de etanol poate provoca o diaree de tip secretor din cauza leziunii enterocitelor cu afectarea absorbției de sodiu și apă, precum și a tranzitului rapid și a altor modificări. Ingestia accidentală a anumitor toxine din mediu (de exemplu, arsenic) poate duce mai degrabă la diaree cronică decât la forme acute de diaree. Anumite infecții bacteriene pot ocazional persista și se pot asocia cu diaree de tip secretor.

Rezecția intestinului, boala mucoasei sau fistula enterocolică

Aceste condiții pot duce la o diaree de tip secretor din cauza suprafeței inadecvate pentru reabsorbția de lichide și electroliți secretați. Spre deosebire de alte diarei secretorii, acest subset de condiții tind să se agraveze cu alimentația. În cazul unei afecțiuni (de exemplu, ileita Crohn) sau a rezecției < 100 cm din ileonul terminal, acizii biliari dihidroxi pot evita absorbția și stimularea secreției colonice (diaree bilioasă). Acest mecanism poate contribui la așa-numita diaree secretorie idiopatică, în care acizii biliari sunt malabsorbiți funcțional dintr-un ileon terminal aparent normal. Acest sindrom de malabsorbție idiopatică de acizi biliari poate fi responsabil de o medie de 40% dintre cazurile de diaree cronică inexplicabilă. Reglarea redusă prin feedback negativ a sintezei acizilor biliari de factorul 19 de creștere al fibroblastului produs de enterocite determină un grad de sinteză de acizi biliari ce depășește capacitatea normală pentru reabsorbția ileală, producând diaree cu acizi biliari.

Obstrucție intestinală parțială, strictura stomei sau impactarea fecală pot duce în mod paradoxal la eliminări crescute de fecale din cauza hipersecreției de lichid.

Hormonii

Deși rare, exemplele clasice de diaree secretorie sunt cele mediate de hormoni. *Tumorile carcinoide gastrointestinale metastatice* sau, rareori, *carcinoidele bronșice primare* pot produce diaree apoasă singure sau ca parte a sindromului carcinoid care cuprinde înroșirea episodică a feței, wheezing, dispnee și boală cardiacă valvulară dreaptă. Diareea este cauzată de eliberarea în circulație a substanțelor secretorii intestinale puternice, inclusiv serotonina, histamina, prostaglandinele și diverse kinine. Leziunile pielii, asemănătoare cu pelagra, pot rareori să apară ca rezultat al supraproducției de serotonină cu depleția niacinei. *Gastrinomul*, unul dintre cele mai frecvente tumori neuroendocrine, se prezintă cel mai tipic cu ulcere peptice refractare, dar diareea apare în până la o treime dintre cazuri și poate fi singura manifestare clinică în 10% dintre cazuri. În timp ce alți secretagogi eliberați cu gastrina pot juca un rol, diareea de cele mai multe ori rezultă din maldigestia grăsimii datorită inactivării enzimelor pancreatice de pH intraduodenal scăzut. Sindromul de aclorhidrie hipokalemie cu diaree apoasă, numit și *holera pancreatică*, este cauzat de un adenom pancreatic cu celule non-β, numit *VIPom*, care secretă VIP și o serie de alți hormoni peptidici, incluzând polipeptid pancreatic, secretină, gastrină, polipeptidul inhibitor al gastrinei (de asemenea, numit peptidul insulinotropic dependent de glucoză), neurotensină, calcitonină și prostaglandine. Diareea secretorie este de multe ori masivă, cu volume de scaun > 3 L/zi ; s-au raportat volume zilnice mari de 20 L. Deshidratarea care pune viața în pericol, disfuncția neuromusculară asociată hipokaliemiei, hipomagneziemia sau hipercalcemia, înroșirea feței și hiperglicemi pot însoți un VIPom. *Carcinomul medular al tiroidei* se poate prezenta cu diaree cauzată de calcitonină, alte peptide secretorii sau prostaglandine. Diareea masivă este adesea asociată cu boala metastatică și are prognostic rezervat. *Mastocitoza sistemică*, care poate fi asociată cu leziuni ale pielii de urticarie pigmentară, poate provoca diaree, care este fie secretorie și mediată de histamină, fie inflamatorie ca urmare a infiltrării intestinale de mastocite. *Adenoamele viloase colorectale* mari pot fi rareori asociate cu diaree secretorie, care poate cauza hipopotasemie, poate fi inhibată de AINS, și sunt mediate, aparent, de prostaglandine.

Defecte congenitale în absorbția ionilor

Rareori, defectele transportatorilor specifici asociate cu absorbția ionilor determină diaree apoasă încă de la naștere. Aceste tulburări includ schimbul insuficient de Cl^-/HCO_3^- (clorhidroreea congenitală) cu alcaloză (care rezultă dintr-o mutație *DRA* [gena down-reglată din adenom) și schimbul alterat de Na^+/H^+ (*diareea congenitală de sodiu*), care apare de la o mutație în *NHE3* (gena schimbătoare de sodiu-hidrogen) și duce la acidoză.

Unele deficiențe hormonale pot fi asociate cu diaree apoasă, așa cum se întâmplă în insuficiența corticosuprarenaliană (boala Addison), care pot fi însoțite de hiperpigmentarea pielii.

Cauzele osmotice

Diareea osmotică apare când soluțiile active osmotic ingerate, slab absorbabile, atrag suficient lichid în lumen pentru a depăși capacitatea de reabsorbție a colonului. Eliminarea fecalelor apoase crește proporțional cu o astfel de încărcătură de soluție. Diareea osmotică încetează, în mod caracteristic, odată cu postul sau cu întreruperea agentului declanșator.

Laxativele osmotice

Ingestia de antiacide care conțin magneziu, de suplimente alimentare sau laxative poate induce diaree osmotică caracterizată de un gap osmotic fecal (> 50 mOsmol/L): osmolaritate serică (de obicei, 290 mOsmol/kg) – [2 x (concentrația de sodiu + potasiu fecal)]. Măsurarea osmolarității fecale nu mai este recomandată, căci, chiar și atunci când este măsurată imediat după evacuare, aceasta poate fi eronată deoarece carbohidrații sunt metabolizați de bacteriile din colon, cauzând o creștere a osmolarității.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Malabsorbția carbohidraților

Malabsorbția carbohidraților din cauza defectelor dobândite sau congenitale ale marginii în perie pentru dizaharidaze și alte enzime duce la diaree osmotică cu un pH scăzut. Una dintre cele mai comune cauze de diaree cronică la adulți este deficitul de lactază, care afectează 75% din populația de culoare din întreaga lume și 5-30% dintre persoane din SUA; încărcătura totală de lactoză în orice moment influențează simptomele experimentate. Cei mai mulți pacienți învață să evite produsele lactate fără a fi necesar tratamentul cu suplimente de enzime. Unele categorii de glucide, cum ar ar fi sorbitolul, lactuloza sau fructoza, sunt frecvent malabsorbite, și diareea apare în urma ingestiei de medicamente, bomboane sau gumă de mestecat îndulcite cu aceste zaharuri slab sau incomplet absorbite.

Cauze steatoreice

Malabsorbția grăsimilor poate duce la o diaree grăsoasă, urât mirositoare, dificil de curățat, adesea asociată cu pierderea în greutate și deficiențe nutriționale din cauza malabsorbției concomitente de aminoacizi și vitamine. Creșterea evacuării de fecale este cauzată de efectele osmotice ale acizilor grași, în special a hidroxilării bacteriene, și, în mai mică măsură, de grăsimile neutre. Cantitativ, steatoreea este definită ca grăsimea din scaun ce depășește normalul de 7 g/zi. Diareea cu tranzit rapid poate duce la grăsime în fecale de până la 14 g/zi; media zilnică de grăsime fecală variază între 15 și 25 g în bolile intestinului subțire și este adesea > 32 g în insuficiență exocrină pancreatică. Maldigestia intraluminală, malabsorbția mucoasei sau obstrucția limfatică poate produce steatoree.

Maldigestia intraluminală

Această tulburare este determinată cel mai frecvent de insuficiența pancreatică exocrină care apare atunci când > 90% din funcția pancreatică secretorie este pierdută. *Pancreatita cronică*, de obicei o urmare a abuzului de etanol, determină cel mai adesea insuficiență pancreatică. Alte cauze includ *fibroza chistică, obstrucția ductului pancreatic și, rareori, somatostatinomul*. Dezvoltarea bacteriană în intestinul subțire poate deconjuga acizii biliari și alterează formarea micelilor, afectând digestia grăsimilor; apare din cauza stazei într-o buclă oarbă, într-un diverticul al intestinului subțire sau în cazul unor tulburări de motilitate și este frecventă la vârstnici. Ciroza sau obstrucția biliară poate duce la steatoree din cauza concentrației deficitare intraluminale de acizi biliari.

Malabsorbția la nivelul mucoaselor

Malabsorbția la nivelul mucoaselor apare într-o varietate de enteropatii, dar cel mai frecvent este prezentă în *boala celiacă*. Această enteropatie sensibilă la gluten afectează toate vârstele și este caracterizată prin atrofia vilozităților și hiperplazia criptelor din intestinul subțire proximal și se poate prezenta cu diaree grăsoasă asociată cu mai multe deficiențe nutriționale cu grade diferite de severitate. Boala celiacă este mult mai frecventă decât se credea anterior; aceasta afectează ~ 1% din populație, se prezintă frecvent fără steatoree, poate imita IBS și are multe alte manifestări GI și extraintestinale. *Sprue tropical* poate produce un sindrom histologic și clinic similar, dar apare la rezidenții sau turiștii din zonele tropicale; debutul brusc s răspunsul la antibiotice sugerează o etiologie infecțioasă. *Boala Whipple*, produsă de bacilul *Tropheryma whipplei* și infiltrarea histiocitară a mucoasei intestinului subțire, este o cauză mai puțin comună a steatoreei care cel mai adesea apare la bărbații tineri sau de vârstă medie; se asociază frecvent cu artralgii, febră, limfadenopatie și oboseală extremă și poate afecta SNC și endocardul. Un tablou clinic și histologic similar apare în infecția cu *Mycobacterium avium-intracellulare* la pacienții cu SIDA. *Abetalipoproteinemia* este un defect rar de formare a chilomicronului și malabsorbție a grăsimii la copii, asociat cu eritrocite acantozice, ataxie și retinită pigmentară. Și alte afecțiuni pot provoca sindrom de malabsorbție la nivelul mucoaselor, inclusiv infecții, mai ales cu protozoare cum ar fi *Giardia*, numeroase medicamente (de exemplu, colchicină, colestiramină, neomicină), amiloidoza și ischemia cronică.

Obstrucția limfatică postmucoasă

Fiziopatologia acestei afecțiuni, care este cauzată de limfangiectazia intestinală congenitală (rar întâlnită) sau obstrucția limfatică dobândită secundară unui traumatism, tumoră, boli cardiace sau infecții, duce la o constelație unică a malabsorbției grăsimilor cu pierderea enterică a proteinelor (adesea determinând edeme) și limfocitopenie. Absorbția carbohidraților și a aminoacizilor este păstrată.

Cauze inflamatorii

Diareile inflamatorii sunt în general însoțite de durere, febră, hemoragii sau alte manifestări de inflamație. Mecanismul diareii poate fi nu doar exsudarea, dar în funcție de locul leziunii, poate include malabsorbția grăsimii, întreruperea absorbției lichidului/electroliților și hipersecreția sau hipermotilitatea cauzată de eliberarea citokinelor și a altor mediatori inflamatori. Caracteristica unificatoare a analizei materiilor fecale este prezența leucocitelor sau a proteinelor derivate din leucocite precum calprotectina. În inflamația severă, pierderea proteinelor exsudative poate duce la anasarcă (edem generalizat). Orice persoană de vârstă mijlocie sau bătrână cu diaree cronică de tip inflamator, în special cu hemoragie, trebuie evaluată cu atenție pentru a exclude o tumoră colorectală.

Boala intestinală inflamatorie idiopatică

Bolile din această categorie, care includ *boala Crohn* și *colita ulcerativă cronică*, sunt printre cele mai frecvente cauze organice de diaree cronică la adulți și variază în severitate de la ușoară până la fulminantă și amenințătoare de viață. Acestea pot fi asociate cu uveita, poliartralgii, boli hepatice colestatice (colangita sclerozantă primară) și leziuni ale pielii

(eritem nodos, pyoderma gangrenosum). *Colita microscopică*, incluzând atât *colita limfocitară*, cât și pe cea *colagenoasă*, este o cauză tot mai mult recunoscută de diaree apoasă cronică, în special la femeile de vârstă mijlocie și pacienții care iau AINS, statine, inhibitori ai pompei de protoni (IPP) și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS); biopsia unui colon aparent normal este necesară pentru diagnosticul histologic. Poate coexista cu simptome care sugerează IBS sau cu boala celiacă. De obicei, răspunde bine la medicamente antiinflamatorii (de exemplu, bismut), la agonistul opioid loperamidă sau la budesonid.

Forme de imunodeficiență primară sau secundară

Imunodeficiența poate duce la diaree infecțioasă prelungită. În deficiența selectivă de IgA sau în *hipogamaglobulinemia* comună variabilă, diareea este în special prevalentă și adesea este rezultatul giardiozei, al dezvoltării bacteriene sau al bolii celiace.

Gastroenterita eozinofilică

Infiltrarea eozinofilică a mucoasei, a musculare sau a seroasei la orice nivel al tractului GI poate determina diaree, durere, vărsături sau ascită. Pacienții afectați au adesea un istoric de atopie, cristale Charcot-Leyden datorate exsudării conținutului eozinofilic pot fi văzute la inspecția microscopică a materiilor fecale și eozinofilia periferică este prezentă la 50-75% dintre pacienți. Deși hipersensibilitatea la anumite alimente poate apărea la adulți, adevărata alergie alimentară care determină diaree cronică este rară.

Alte cauze

Diareea inflamatorie cronică poate fi cauzată, printre altele, de *enterocolita de iradiere, boala cronică grefă-contra-gazdă, sindromul Behçet* și *sindromul Cronkhite-Canada*.

Cauze de dismotilitate

Tranzitul rapid poate însoți multe cazuri de diaree ca un fenomen secundar sau principal, dar modificările primare de motilitate sunt o etiologie neobișnuită a diareii adevărate. Caracteristicile scaunului sugerează adesea o diaree secretorie, dar steatoreea ușoară de până la 14 g de grăsimi pe zi poate fi produsă prin maldigestia cauzată de un tranzit rapid. *Hipertiroidismul, sindromul carcinoid* și anumite medicamente (de exemplu, prostaglandinele, agenții prokinetici) pot produce hipermotilitate având ca rezultat diareea. Neuromiopatiile viscerale primare sau pseudoobstrucțiile intestinale idiopatice dobândite pot duce la stază cu dezvoltare bacteriană secundară ce determină diaree. *Diareea diabetică*, adesea acompaniată de neuropatii autonomice generalizate sau periferice, poate să apară parțial datorită tulburărilor de motilitate intestinală.

Extrem de frecventul IBS (prevalență de 10%, 1-2% incidență pe an) se caracterizează prin afectarea răspunsului senzorial și motor intestinal și colonic de către diverși stimuli. În mod tipic, diareea încetează noaptea, alternează cu perioade de constipație, este însoțită de dureri abdominale ameliorate de defecație și rareori determină scădere în greutate.

Cauze factițiale

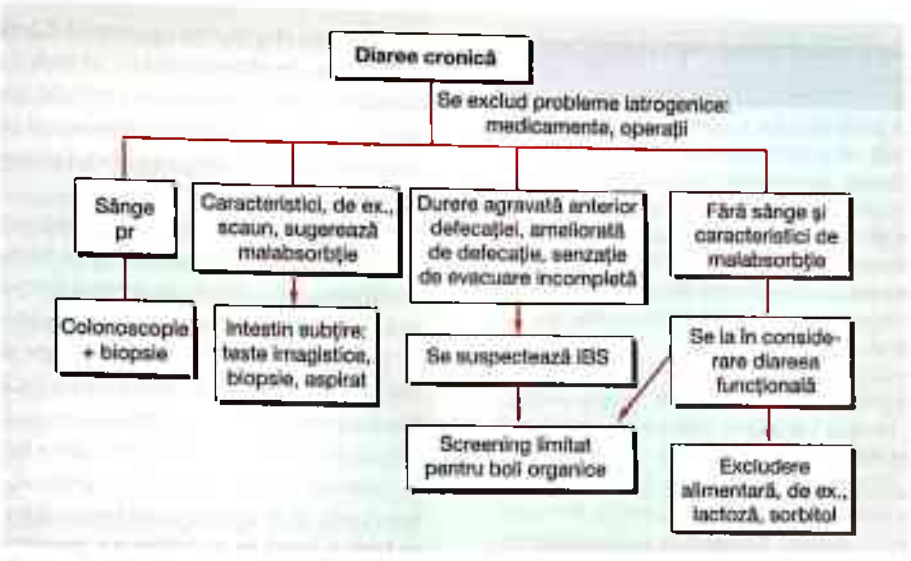
Diareea factițială reprezintă până la 15% dintre diareile inexplicabile recomandate către centrele terțiare de îngrijire. Fie ca o formă a *sindromului Munchausen* (decepția sau automutilarea pentru câștigul secundar), fie ca *tulburări de alimentație*, unii pacienți își autoadministrează în secret laxative, singure sau în combinație cu alte medicamente (de exemplu, diuretice), sau adaugă apă sau urină în scaunul trimis pentru analiză. Astfel de pacienți sunt de obicei femei, de multe ori cu istoric de boli psihice, și în mod disproporționat cu o carieră în domeniul medical. Hipotensiunea arterială și hipokaliemia sunt caracteristici comune prezente. Evaluarea acestor pacienți poate fi dificilă: contaminarea scaunului cu apă sau urină este sugerată de o osmolaritate a scaunului foarte scăzută sau, respectiv, ridicată. Astfel de pacienți neagă adesea această posibilitate atunci când sunt confruntați, dar beneficiază de consiliere psihiatrică când își recunosc comportamentul.

ABORDAREA PACIENTULUI **Diaree cronică**

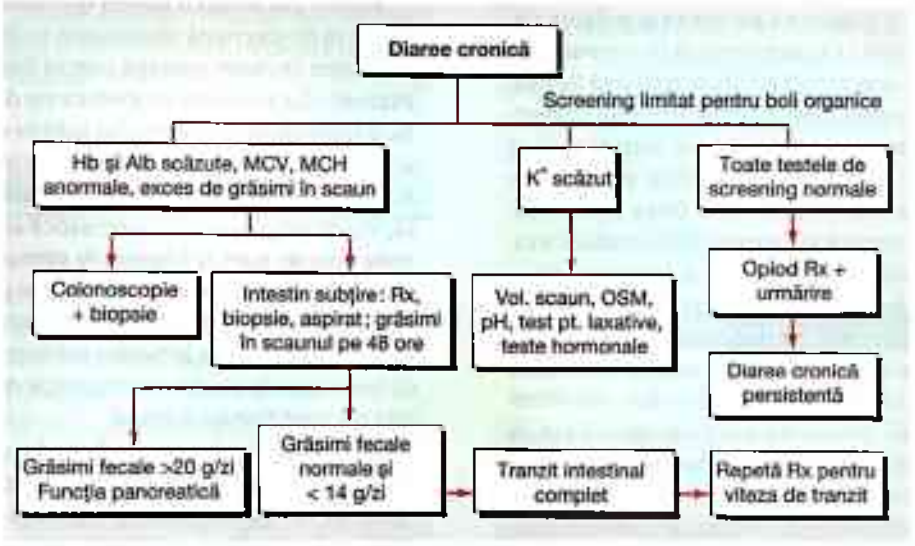
Testele de laborator disponibile pentru evaluarea diareii cronice, această problemă foarte frecventă, sunt extensive și multe sunt costisitoare și invazive. Astfel că evaluarea diagnostică trebuie să fie orientată rațional de o anamneză și un examen fizic minuțioase (**Fig. 6-3A**). Când această strategie nu dezvăluie informații, teste simple de triaj sunt adesea justificate pentru a orienta alegerea unor investigații mai complexe (**Fig. 6-3B**). Anamneza, examenul fizic (**Tabelul 6-4**) și testele de sânge de rutină ar trebui să încerce să caracterizeze mecanismul diareii, să identifice asocieri utile diagnosticului și să evalueze statusul nutrițional și lichidian/electrolitic al pacientului. Pacienții ar trebui întrebați despre debutul, durata, modelul, factorii care agravează (în special, dieta) și care ameliorează, și caracteristicile scaunului. Prezența sau absența incontinenței fecale, a febrei, a scăderii în greutate, a durerii, a anumitor expuneri (călătorii, medicamente, contactul cu alte persoane bolnave) și a manifestărilor extraintestinale frecvente (modificări ale pielii, artralgii, ulcere orale aftoase) ar trebui notate. Un istoric familial de IBS sau sprue poate indica aceste posibilități. Observațiile fizice pot oferi indicii precum o formațiune tiroidiană, whezing, suflu cardiac, edem, hepatomegalie, formațiuni abdominale, limfadenopatie, anomalii mucocutanate, fistule perianale sau laxitatea sfincterului anal. Leucocitoza sangvină periferică, viteza de sedimentare crescută sau proteina C reactivă sugerează inflamație, anemia arată pierdere sangvină sau deficiențe nutriționale, iar eozinofilia poate

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner



A



B

FIGURA 6-3
Diareea cronică. ***A.*** Managementul inițial bazat pe simptomele și caracteristile însoțitoare. ***B.*** Evaluarea bazată pe descoperirile la screening-ul bolilor organice adecvat vârstei. Alb, albumină; Hb, hemoglobină; IBS, sindromul intestinului iritabil; MCH, hemoglobină corpusculară medie; MCV, volum corpuscular mediu; OSM, osmolaritate; pr, per rectum; Rx, radiografie. (Retipărită din M. Camilleri: *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:198, 2004.)

să apară în parazitoze, neoplazie, boli de colagen vasculare, alergii sau gastroenterită eozinofilică. Testele biochimice pot arăta modificări electrolitice, hepatice sau metabolice. Măsurarea anticorpilor transglutaminazici poate ajuta la detectarea bolii celiace.

O probă terapeutică este adesea adecvată, definitivă și extrem de rentabilă atunci când un diagnostic specific este sugerat de descoperirile inițiale ale medicului. De exemplu, diareea apoasă cronică, care încetează odată cu postul la un adult tânăr altfel sănătos, poate justifica o probă de dietă restricționată în lactoză; balonarea și diareea care persistă după o excursie cu rucsacul pe munte poate justifica administrarea de metronidazol pentru o probabilă giardioză, iar diareea postprandială care persistă după rezecția ileonului terminal ar putea fi dată de malabsorbția acizilor biliari și poate fi tratată cu colestiramină sau colesevelam înainte de continuarea evaluării. Simptome persistente necesită investigații suplimentare.

Anumite diagnostice pot fi sugerate de evaluarea inițială (de exemplu, IBD idiopatică); cu toate acestea, pot

TABEL 6-4

EXAMINAREA FIZICĂ A PACIENȚILOR CU DIAREE CRONICĂ

1. Sunt caracteristici generale care sugerează malabsorbție sau boală intestinală inflamatorie (IBD) precum anemie, dermatită herpetiformă, edeme sau hipocratism digital?
2. Sunt caracteristici care sugerează neuropatie autonomă sau boli vasculare de colagen la nivelul pupilelor, al posturii, al mâinilor, al pielii sau al articulațiilor?
3. Există o formațiune sau o sensibilitate abdominală?
4. Sunt anomalii ale mucoasei rectale, defecte rectale sau alterări ale funcției sfincterului anal?
5. Sunt manifestări mucocutanate ale bolilor sistemice precum dermatita herpetiformă (boala celiacă), eritem nodos (colită ulcerativă), înroșire tranzitorie (carcinoid) sau ulcere orale pentru IBD sau boală celiacă?

fi necesare evaluări suplimentare orientate pentru a confirma diagnosticul și pentru a caracteriza gravitatea sau extinderea bolii, astfel ca tratamentul să fie cel mai bine ghidat. Pacienții suspectați că au IBS ar trebui să fie evaluați inițial cu sigmoidoscopie flexibilă și biopsii colorectale; cei cu descoperiri normale trebuie liniștiți și, dacă este indicat, tratați empiric cu antispastice, antidiareice, laxative, anxiolitice sau antidepresive. Orice pacient care prezintă diaree cronică și hematochezie trebuie evaluat cu teste microbiologice de scaun și colonoscopie.

În aproximativ două treimi dintre cazuri, cauza pentru diaree cronică rămâne neclară după evaluarea inițială și sunt necesare teste suplimentare. Colectarea cantitativă și analiza scaunului furnizează date obiective importante care pot stabili un diagnostic sau caracteriza tipul de diaree ca triaj pentru teste suplimentare orientate (Fig. 6-3B). Dacă greutatea scaunului este > 200 g/zi, trebuie efectuate teste suplimentare din scaun, de exemplu, concentrația electroliților, pH-ul, teste de sângerare ocultă, leucocitele (sau testul de proteine din leucocite), nivelul grăsimilor și teste de screening pentru laxative.

Pentru diareile secretorii (apoase, gap osmotic normal) ar trebui luate în considerare posibile reacții adverse legate de medicamente și laxative autoadministrate. Trebuie efectuate teste microbiologice, inclusiv culturi bacteriene fecale (pentru *Aeromonas* și *Pleisiomonas*), inspecția pentru ouă și paraziți și testul antigenului de *Giardia* (cel mai sensibil test pentru giardioză). Înmulțirea bacteriană exagerată la nivelul intestinului subțire poate fi exclusă de aspiratele intestinale cu culturi cantitative sau de teste de respirație cu glucoză sau lactuloză care implică măsurarea în aerul respirat a hidrogenului, a metanului sau a altor metaboliți (de exemplu, CO_2). Cu toate acestea, interpretarea acestor teste respiratorii poate fi afectată de tulburări ale tranzitului intestinal. Endoscopia superioară și colonoscopia cu biopsii și tranzitul baritat al intestinului subțire sunt de ajutor pentru a exclude boli inflamatorii structurale sau oculte. Când sunt sugerate de istoric sau de alte constatări, ar trebui realizate teste de screening pentru hormonii peptidici (de exemplu, gastrina serică, VIP, calcitonina și hormonul tiroidian/hormonul de stimulare a tiroidei, sau acidul urinar 5-hidroxiindolacetic și histamina).

Evaluarea suplimentară a diareii osmotice trebuie să includă teste pentru intoleranța la lactoză și ingerarea de magneziu, cele două cauze mai frecvente. Un pH fecal scăzut sugerează malabsorbția glucidelor; malabsorbția lactozei poate fi confirmată prin teste de respirație la lactoză sau de o probă terapeutică cu excluderea lactozei și observarea efectului la provocarea cu lactoză (de exemplu, un litru de lapte). Determinarea lactazei pe biopsiile intestinului subțire nu este, în general, disponibilă. Dacă nivelurile de magneziu sau laxative fecale sunt ridicate, ar trebui luată în considerare ingestia accidentală sau mascată și pacientul trebuie trimis la medicul psihiatru.

Pentru pacienții cu diaree grăsoasă demonstrată, ar trebui să fie efectuată endoscopia cu biopsie a intestinului subțire (inclusiv aspirație pentru *Giardia* și culturi cantitative); dacă această procedură nu dezvăluie informații, o radiografie a intestinului subțire este adesea pasul următor corespunzător. Dacă testele intestinului subțire sunt negative sau dacă se suspectează boala pancreatică, insuficiența exocrină pancreatică ar trebui exclusă cu teste directe, cum ar fi testul de stimulare a secretin colecistochininei sau o variantă care ar putea fi efectuată endoscopic. În general, testele indirecte precum analiza elastazei fecale sau a activității chimotripsinei sau un test cu bentiromidă au căzut în dizgrație din cauza sensibilității și a specificității scăzute.

Diareea cronică de tip inflamator ar trebui suspectată prin prezența sângelui sau a leucocitelor în scaun. Astfel de constatări justifică inspecția pentru ouă și paraziți, culturile din scaun, teste pentru toxina *C. difficile*, colonoscopia cu biopsii și, dacă este indicat, analize de contrast ale intestinului subțire.

TRATAMENT Diareea cronică

Tratamentul diareii cronice depinde de etiologia specifică și poate fi curativ, supresor sau empiric. Dacă poate fi eradicată cauza, tratamentul este curativ precum rezecția unui cancer de colon, administrarea de antibiotice pentru boala Whipple și sprue tropical sau întreruperea administrării unui medicament. Pentru multe afecțiuni cronice, diareea poate fi controlată prin supresia mecanismului de bază. Exemplele includ eliminarea din dietă a lactozei pentru deficiența lactozei sau a glutenului pentru boala celiacă, utilizarea glucocorticoizilor sau a altor agenți antiinflamatori pentru IBD idiopatic, a agenților absorbtivi, precum colestiramina, pentru malabsorbția

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ileală a acizilor biliari, a inhibitorilor de pompă de protoni, precum omeprazolul, pentru hipersecreția gastrică din gastrinom, a analogilor de somatostatină, precum octreotidul, pentru sindromul carcinoid malign, a inhibitorilor de prostaglandină, precum indometacinul, pentru carcinomul medular al tiroidei și a înlocuitorilor enzimelor pancreatice pentru insuficiența pancreatică. Când nu se descoperă o cauză sau un mecanism specific pentru diareea cronică, poate fi benefică terapia empirică. Opiaceele ușoare, precum difenoxilatul sau loperamida, sunt adesea utile în diareile apoase ușoare sau moderate. Pentru cei cu o diaree mai severă, codeina sau tinctura de opiu pot fi benefice. Astfel de agenți contra motilității ar trebui evitați în IBD sever deoarece pot precipita megacolonul toxic. Clonidina, un agonist α_2-adrenergic, poate permite controlul diareii diabetice. Pentru toți pacienții cu diaree cronică, repleția cu fluide și electroliți este o componentă importantă a managementului (vezi „Diareea acută", discutată anterior). Înlocuirea vitaminelor liposolubile poate fi, de asemenea, necesară la pacienții cu steatoree cronică.

CONSTIPAȚIA

DEFINIȚIE

Constipația este o acuză comună în practica medicală clinică și se referă, de obicei, la defecația persistentă, dificilă, rară sau aparent incompletă. Din cauza gamei largi de obiceiuri intestinale normale, constipația este dificil de definit cu precizie. Cele mai multe persoane au cel puțin trei scaune pe săptămână; totuși, frecvența scăzută a scaunelor nu este singurul criteriu pentru diagnosticul de constipației. Mulți pacienți au o frecvență normală a defecației, dar se plâng de o încordare excesivă, scaune dure, plenitudine a abdomenului inferior sau o senzație de evacuare incompletă. Simptomele individuale ale pacientului trebuie să fie analizate în detaliu pentru a stabili ce se înțelege prin „constipație" sau „dificultate" la defecație.

Forma și consistența scaunului sunt bine corelate cu timpul scurs de la defecația precedentă. Scaunele tari, sub formă de bile apar cu un tranzit lent, în timp ce scaunele de volum crescut, apoase sunt asociate cu un tranzit rapid. Atât scaunele mici în formă de bile, cât și scaunele foarte mari sunt mai dificil de expulzat decât scaunele normale.

Percepția unor scaune dureroase sau a încordării excesive este mai dificil de evaluat în mod obiectiv, iar clisma sau dezimpactarea digitală este o metodă utilă din punct de vedere clinic de a confirma percepțiile pacientului asupra defecației dificile.

Factorii psihosociali sau culturali pot fi, de asemenea, importanți. O persoană ai cărei părinți au acordat o mare importanță defecației zilnice va deveni foarte preocupată atunci când va pierde mișcarea intestinală zilnică; unii copii rețin scaunul pentru a obține atenție sau din cauza fricii de durerea provocată de iritația anală; și unii adulți ignoră sau întârzie în mod obișnuit necesitatea de evacuare a scaunului.

CAUZE

Fiziopatologic, constipația cronică este rezultatul unui aport inadecvat de lichide sau fibre, al unui tranzit colonic dezordonat sau al unei funcții anorectale alterate. Acestea sunt produse de modificările neurogastroenterologice, anumite medicamente, vârsta avansată sau în asociere cu un mare număr de boli sistemice care afectează tractul gastrointestinal (**Tabelul 6-5**). Constipație cu debut recent poate fi un simptom al unei boli organice importante, cum ar fi o tumoră sau o strictură. În *constipația idiopatică*, un grup de pacienți prezintă golire întârziată a colonului ascendent și transvers cu prelungirea tranzitului (adesea în colonul proximal) și o reducere a frecvenței HAPC propulsive. *Obstrucția la ieșire* a scaunului (numită și *tulburare de evacuare*) poate determina un tranzit colonic întârziat care este de obicei corectat printr-un feedback de reantrenare a tulburării de defecație. Constipația de orice cauză poate fi exacerbată de spitalizare sau de bolile cronice care duc la afectarea mentală și fizică și determină inactivitate sau imobilizare fizică.

TABEL 6-5

CAUZE DE CONSTIPAȚIE LA ADULT

TIPURI DE CONSTIPAȚIE ȘI CAUZE	EXEMPLE
Debut recent	
Obstrucție colonică	Neoplasm, strictură, ischemie, diverticul, inflamator
Spasm al sfincterului anal	Fisură anală, hemoroizi dureroși
Medicamente	
Cronică	
Sindromul intestinului iritabil	Constipație predominantă, alternanță
Medicamente	Blocante ale canalelor de calciu, antidepresive
Pseudoobstrucție colonică	Constipația printr-un tranzit încetinit, megacolon (boli rare – Hirschsprung, Chagas)
Boli ale evacuării rectale	Disfuncții ale planșeului pelvian, sindromul de perineu coborât, prolapsul mucoasei rectale, rectocel
Endocrinopatii	Hipotiroidism, hipercalcemie, sarcină
Afecțiuni psihiatrice	Depresie, tulburări alimentare, medicamente
Boli neurologice	Parkinsonism, scleroza multiplă, leziuni ale măduvei
Boli musculare generalizate	Scleroza sistemică progresivă

ABORDAREA PACIENTULUI **Constipație**

O anamneză atentă ar trebui să exploreze simptomele pacientului și să confirme dacă el sau ea este într-adevăr constipat bazat pe frecvență (de exemplu, mai puțin de trei scaune pe săptămână), consistență (zgrunțuros/tare), încordare excesivă, timp de defecare prelungit sau necesitatea de a sprijini perineul sau anorectul digital. În majoritatea cazurilor (probabil > 90%), nu există nicio cauză subiacentă (de exemplu, cancer, depresie sau hipotiroidism) și constipația răspunde la hidratarea amplă, exerciții fizice și suplimentarea cu fibre a dietei (15-25 g/zi). O dietă adecvată, un istoric al medicamentelor și atenție la problemele psihosociale sunt esențiale. Examenul fizic și, în special, un examen rectal ar trebui să excludă impactarea fecală și cele mai importante boli care se prezintă cu constipație și, eventual, să indice caracteristicile care sugerează o tulburare de evacuare (de exemplu, tonus crescut al sfincterului anal).

Prezența pierderii în greutate, a sângerării rectale sau a anemiei alături de constipație necesită fie sigmoidoscopie flexibilă plus clismă baritată, fie doar colonoscopie, în special la pacienții cu vârsta > 40 de ani, pentru a exclude bolile structurale precum cancerul sau stricturile. Colonoscopia singură este mai rentabilă din punct de vedere al costului în acest context, deoarece oferă oportunitatea de a biopsia leziunile mucoase, de a efectua polipectomie sau de a dilata stricturile. Clisma baritată este mai avantajoasă față de colonoscopie la pacientul cu constipație izolată, pentru că este mai puțin costisitoare și identifică dilatarea colonului și toate leziunile mucoase semnificative sau stricturile care sunt susceptibile de a se prezenta cu constipație. Melanoza coli, sau pigmentarea mucoasei colonului, indică utilizarea de laxative antrachinonice, precum cascara sau senna; totuși, acest lucru este de obicei evident la o anamneză atentă. O tulburare neașteptată precum megacolonul sau colonul catarctic poate fi, de asemenea, detectată de radiografiile de colon. Măsurarea calciului seric, a potasiului și a hormonului de stimulare tiroidiană va identifica rarii pacienți cu tulburări metabolice.

Pacienții cu o constipație mai supărătoare nu vor răspunde doar la fibre și pot fi ajutați printr-un regim de antrenare a intestinului: administrarea unui laxativ osmotic (lactuloză, sorbitol, polietilen glicol) și evacuarea printr-o clismă sau cu un supozitor cu glicerină la nevoie. După micul dejun, o perioadă de 15-20 de minute petrecute pe toaletă, fără alte distracții și fără încordare este încurajată. Încordarea excesivă poate duce la apariția hemoroizilor și, dacă există o slăbiciune a planșeului pelvian, poate apărea, câțiva ani mai târziu, obstrucția defecației din cauza sindromului de perineu coborât. Pentru puținii pacienți care nu au beneficii în urma măsurilor simple prezentate mai sus sau care necesită tratament de lungă durată cu laxative potente, cu un risc concomitent de

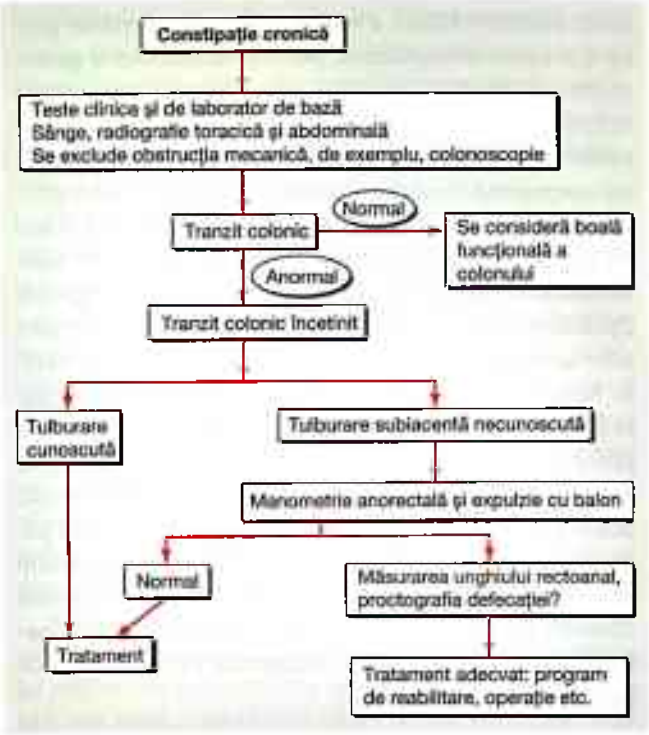


FIGURA 6-4
Algoritmul pentru managementul constipației.

a dezvolta un sindrom de abuz de laxative, se admite că au o constipație severă sau dificilă și ar trebui fie investigați în plus (**Fig. 6-4**). Agenți noi care induc secreția (de exemplu, lubiproston, un activator al canalului de clor) sunt, de asemenea disponibili.

INVESTIGAREA CONSTIPAȚIEI GRAVE

Un număr redus (probabil < 5%) dintre pacienți au o constipație gravă sau refractară. Aceștia sunt pacienții cei mai probabil să fie consultați de gastroenterologi sau în centrele de referință. Observarea suplimentară a pacientului poate, ocazional, arăta o cauză anterioară necunoscută precum o boală de evacuare, abuz de laxative, simulare sau o afecțiune psihologică. La acești pacienți, evaluarea funcției fiziologice a colonului, a planșeului pelvian și a statusului psihologic ajută la alegerea rațională a tratamentului. Chiar și printre acești pacienți foarte selecți cu constipație severă, o cauza poate fi identificată la doar aproximativ două treimi dintre pacienți trimiși spre asistență medicală terțiară (se discută mai jos).

Măsurarea tranzitului colonic

Testele de tranzit cu markeri radioopaci sunt ușoare, repetabile, în general, sigure, ieftine, de încredere și foarte aplicabile în evaluarea pacienților cu constipație în practica

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

clinică. Câteva metode validate sunt foarte simple. De exemplu, markerii radioopaci sunt ingerați; un film abdominal efectuat 5 zile mai târziu ar trebui să indice trecerea a 80% dintre markeri în afara colonului fără utilizarea de laxative sau clisme. Acest test nu oferă informații utile despre profilul de tranzit al stomacului și al intestinului subțire.

Radioscintigrafia cu o capsulă cu eliberare întârziată conținând particule radiomarcate a fost utilizată pentru a caracteriza noninvaziv funcția colonului normală, accelerată sau întârziată pe parcursul a 24-48 de ore, cu o expunere scăzută la radiații. Această abordare evaluează simultan tranzitul gastric, al intestinului subțire (care poate fi important la ~ 20% dintre pacienții cu tranzit colonic întârziat, deoarece reflectă o tulburare mai generalizată a motilității GI) și al colonului. Dezavantajele sunt costul mai mare și nevoia de materiale specifice elaborate într-un laborator de medicină nucleară.

Teste anorectale și ale planșeului pelvian

Disfuncția planșeului pelvian este sugerată de incapacitatea de a evacuare a rectului, o senzație de plenitudine rectală persistentă, dureri rectale, nevoia de a extrage digital materiile fecale din rect, aplicarea unei presiuni asupra peretelui posterior al vaginului, sprijinul perineului în timpul forțării și încordarea excesivă. Aceste simptome semnificative ar trebui diferențiate de senzația de evacuare rectală incompletă care este comună în IBS.

Evaluare psihologică formală poate identifica tulburări de alimentație, „probleme de control", depresie sau tulburări de stres post-traumatic care pot răspunde la intervenții cognitive sau altele și poate fi importantă în restabilirea calității vieții pentru pacienții care se prezintă cu constipație cronică.

Un test clinic simplu, la cabinet, pentru a caracteriza un mușchi puborectal care nu se relaxează este de a pune pacientul să se încordeze pentru a expulza degetul index în timpul unui tușeu rectal. Mișcarea puborectalului spre posterior în timpul încordării indică o bună coordonare a mușchilor planșeului pelvian.

Măsurarea declinului perineal e relativ simplu de apreciat clinic prin așezarea pacientului în poziție de decubit lateral stâng și urmărind perineul pentru a detecta o coborâre inadecvată (< 1,5 cm, un semn al disfuncției planșeului pelvian) ori o balonizare perineală în timpul încordării aproape de marcajele osoase (> 4 cm, sugerând o coborâre perineală excesivă).

Un test de ansamblu util al evacuării este testul de expulzare a balonului. Un cateter urinar cu balon în vârf este plasat și umflat cu 50 mL de apă. În mod normal, un pacient îl poate expulza în timp ce este așezat pe toaletă sau în decubit lateral stâng. În poziție laterală, greutatea necesară pentru a facilita expulzarea balonului este determinată; normal, expulzarea apare la < 200 g adăugate.

Manometria anorectală, atunci când este utilizată în evaluarea pacienților cu constipație gravă, poate găsi o relaxare excesiv de mare (> 80 mmHg) sau o contracție a tonusului sfincterului anal, sugerând anismus (spasm al sfincterului). Acest test identifică sindroame rare, cum ar fi boala Hirschsprung la adult, prin absența reflexului inhibitor rectoanal.

Defecografia (clismă cu bariu în dinamică, incluzând imagini laterale obținute în timpul expulzării bariului) relevă „anomalii fine" la mulți pacienți; cele mai relevante constatări sunt schimbările măsurate în unghiul rectoanal, defectele anatomice ale rectului, cum ar fi prolapsul mucoasei interne și enterocelul sau rectocelul. Afecțiunile remediabile chirurgical sunt identificate doar la câțiva pacienți. Acestea includ invaginație severă, pe întreaga grosime cu obstrucția completă a evacuării din cauza astupării în formă de pâlnie a canalului anal sau un rectocel extrem de mare care se umple preferențial în timpul încercării de defecare în loc de expulzare a bariului prin anus. Rezumând, defecografia necesită un radiolog interesat și cu experiență și anomalii nepatognomonice pentru disfuncțiile planșeului pelvian. Cea mai comună cauză de obstrucție de debit este eșecul musculaturii puborectale de a se relaxa; acest lucru nu este identificat prin defecografie, dar necesită un studiu dinamic, cum ar fi proctografia. RMN-ul este în curs de dezvoltare ca alternativă și oferă mai multe informații despre structura și funcția planșeului pelvian, ale colorectului distal și ale sfincterelor anale.

Studiile dinamice de imagistică, cum ar fi proctografia în timpul defecației sau expulzarea scintigrafică a unui scaun artificial, ajută la măsurarea coborârii perineale și a unghiului rectoanal în repaus, a contracției și a încordării; expulzarea scintigrafică măsoară cantitatea de „scaun artificial" golit. Absența redresării unghiului rectoanal cu cel puțin 15° în timpul defecării confirmă disfuncția planșeului pelvian.

Testarea neurologică (electromiografie) este mai utilă în evaluarea pacienților cu incontinență decât a celor cu simptome sugerând obstrucționarea defecării. Absența semnelor neurologice în extremitățile inferioare sugerează că orice denervare documentată a puborectalilor provine dintr-o leziune pelviană (de exemplu, obstetricală) sau din întinderea nervului pudendal prin încordarea cronică, de lungă durată. Constipația este frecventă la pacienții cu leziuni ale măduvei spinării, boli neurologice precum boala Parkinson, scleroza multiplă și neuropatia diabetică.

Răspunsurile spinale evocate din timpul stimulării rectale electrice sau stimularea contracției sfincterului anal extern prin aplicarea stimulării magnetice peste cordonul lombosacrat identifică pacienții cu neuropatii sacrale limitate cu suficientă conducere nervoasă reziduală pentru a încerca antrenarea biofeedback-ului.

Pe scurt, un test de expulzare a balonului este un important test de screening pentru disfuncția anorectală. Dacă este pozitiv, o evaluare anatomică a rectului sau a sfincterelor anale, precum și o evaluare a relaxării planșeului pelvian sunt instrumentele pentru identificarea pacienților la care obstrucționarea defecării este suspectată.

TRATAMENT Constipație

După identificarea cauzei constipației, se poate lua o decizie terapeutică. Constipația prin tranzit încetinit necesită tratament medical agresiv sau chirurgical; anismusul și disfuncția planșeului pelvian răspund, de obicei, la gestionarea prin biofeedback (Fig. 6-4). Cu toate acestea, doar 60% dintre pacienții cu constipație gravă se dovedesc a avea o astfel de tulburare fiziologică (jumătate cu tranzit colonic întârziat și jumătate cu tulburare de evacuare). Pacienții cu leziuni ale măduvei spinării sau alte tulburări neurologice necesită un regim intestinal dedicat care adesea include stimularea rectală, terapie prin clismă și terapie cu laxative atent temporizate.

Pacienții cu constipație cu tranzit încetinit sunt tratați cu laxative stimulante, osmotice, prokinetice, secretorii, de volum ce includ fibre, psilium, oxid de magneziu, lactuloză, polietilen glicol (soluție de spălare colonică), lubiproston și bisacodil. Tratamente mai noi, orientate spre creșterea motilității și a secreției, pot avea aplicabilitate în situații precum constipația predominantă în IBS la femei sau constipația gravă. Dacă un studiu de 3 până la 6 luni de terapie medicală eșuează și pacienții continuă să aibă o constipație documentată cu tranzit încetinit care nu se asociază cu defecarea obstrucționată, ar trebui să fie luată în considerare colectomia laparoscopică cu ileorectostomie; totuși, acest lucru nu ar trebui efectuat dacă există în continuare dovezi ale unei tulburări de evacuare sau de motilitate GI generalizată. Trimiterea la o clinică de specialitate pentru teste suplimentare ale funcției motorii colonice este justificată. Decizia de a recurge la intervenții chirurgicale este facilitată în prezența megacolonului și megarectului. Complicațiile după o intervenție chirurgicală includ obstrucția intestinului subțire (11%) și murdărirea fecală, în special pe timp de noapte în primul an postoperator. Frecvența de defecare este de 3-8 scaune pe zi în primul an, ajungând la 1-3 scaune pe zi din al doilea an de după intervenția chirurgicală.

Pacienții care au o tulburare combinată (de evacuare și de tranzit/motilitate) ar trebui să urmeze mai întâi reantrenarea planșeului pelvian (biofeedback și relaxare musculară), consiliere psihologică și consiliere dietetică, urmate de colectomie și ileorectostomie dacă studiile de tranzit colonic nu se normalizează și simptomele sunt greu de rezolvat în ciuda biofeedback-ului și a tratamentului medical optimizat. La pacienții care prezintă doar disfuncție a planșeului pelvian, pregătirea prin biofeedback are o rată de succes de 70-80%, măsurată prin achiziționarea de obiceiuri de scaun confortabil. Încercările de a gestiona disfuncția planșeului pelvian cu operații (divizarea sfincterului anal intern sau a musculaturii puborectale) au obținut doar un succes mediocru și au fost în mare parte abandonate.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 7

HEMORAGIA GASTROINTESTINALĂ

Loren Laine

Hemoragiile tractului gastrointestinal se pot prezenta sub cinci forme. *Hematemeza* este vărsătura cu sânge roșu sau cu sânge în „zaț de cafea". *Melena* este scaunul negru, urât mirositor. *Hematochezia* este pasajul sângelui roșu strălucitor sau a sângelui maroniu prin rect. *Hemoragiile GI oculte* pot fi identificate în absența unei sângerări evidente printr-un test al hemoragiilor oculte în scaun sau prin prezența unui deficit de fier. În cele din urmă, pacienții se pot prezenta la medic doar cu simptome *ale pierderii de sânge sau anemie* precum amețeală, sincopă, angină sau dispnee.

SURSE ALE HEMORAGIILOR GASTROINTESTINALE

Surse de hemoragie a tractului gastrointestinal superior

(**Tabel 7-1**) Incidența anuală a internărilor în spital pentru hemoragiile digestive superioare (HDS în Statele Unite și în Europa este de ~ 0,1%, cu o rată a mortalității de 5-10%. Rareori, pacienții decedează prin exsangvinare, mai curând ei mor prin decompensarea afecțiunilor de bază. Rata mortalității la pacienții cu vârsta < 60 de ani, în absența afecțiunilor concomitente, este < 1%. Predictorii independenți ai resângerării și ai decesului la pacienții internați cu HDS sunt vârsta înaintată, comorbiditățile și șocul hemodinamic (tahicardie sau hipotensiune).

TABEL 7-1

SURSE DE SÂNGERARE LA PACIENȚII INTERNAȚI PENTRU HDS

SURSA SÂNGERĂRII	PROPORȚIA PACIENȚILOR, %
Ulcere	31-67
Varice	6-39
Sindrom Mallory-Weiss	2-8
Eroziuni gastroduodenale	2-18
Esofagită erozivă	1-13
Neoplasm	2-8
Ectazie vasculară	0-6
Fără sursă identificată	5-14

Sursă: date despre internări începând cu anul 2000 din *Am J Gastroenterol* 98:1498, 2003; *Gastrointest Endosc* 57:AB147, 2003; 60:875, 2004; *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:177, 2004; 17:641, 2005; *J Clin Gastroenterol* 42:128, 2008; *World J Gastroenterol* 14:5046, 2008; *Dig Dis Sci* 54:333, 2009

Ulcerele peptice sunt cauza cea mai obișnuită a HDS oculte, contabilizând aproximativ 50% dintre cazuri, o proporție crescută fiind cauzată de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cu o prevalență scăzută a *Helicobacter pylori*. Ruptura Mallory-Weiss reprezintă ~ 5-10% dintre cazuri. Proporția pacienților care sângerează din varicele esofagiene variază larg între ~ 5 și 40%, depinzând de populație. Gastropatiile hemoragice sau erozive (de exemplu, cele cauzate de AINS sau alcool) și esofagitele erozive de multe ori determină HDS oculte ușoare, hemoragiile grave fiind rare.

Ulcerele peptice

În completarea manifestărilor clinice, caracterisiticile ulcerului la endoscopie oferă informații importante despre prognostic. O treime dintre pacienții cu sângerare activă sau cu un vas vizibil nesângerând vor avea în viitor o sângerare ce va necesita chirurgie de urgență dacă sunt tratați conservator. Acești pacienți au beneficii clare prin terapia endoscopică cu electrocoagulare bipolară, sondă termică, terapie de injectare (de exemplu, alcool pur, 1:10 000 epinefrină) și/sau clipsuri în reducerea sângerării, a duratei spitalizării, a ratei mortalității și a costurilor. În schimb, pacienții cu ulcere curate au rate de recurență a sângerării aproape de zero. Dacă nu există un alt motiv, acești pacienți pot fi externați din prima zi de spitalizare, după ce au fost stabilizați. Pacienții cu ulcere fără o leziune curată rămân de obicei în spital pentru 3 zile deoarece cele mai multe episoade de sângerări recurente apar în primele 3 zile. Studiile control randomizate arată că administrarea i.v. continuă, după terapia endoscopică, a unui inhibitor de pompă de protoni (PPI) în doză mare (de exemplu, omeprazol 80 mg bolus și 8 mg/h administrare) calculat să mențină un pH intragastric

CAPITOLUL 7

HEMORAGIA GASTROINTESTINALĂ

Loren Laine

Hemoragiile tractului gastrointestinal se pot prezenta sub cinci forme. *Hematemeza* este vărsătura cu sânge roșu sau cu sânge în „zaț de cafea". *Melena* este scaunul negru, urât mirositor. *Hematochezia* este pasajul sângelui roșu strălucitor sau a sângelui maroniu prin rect. *Hemoragiile GI oculte* pot fi identificate în absența unei sângerări evidente printr-un test al hemoragiilor oculte în scaun sau prin prezența unui deficit de fier. În cele din urmă, pacienții se pot prezenta la medic doar cu simptome *ale pierderii de sânge sau anemie* precum amețeală, sincopă, angină sau dispnee.

SURSE ALE HEMORAGIILOR GASTROINTESTINALE

Surse de hemoragie a tractului gastrointestinal superior

(Tabel 7-1) Incidența anuală a internărilor în spital pentru hemoragiile digestive superioare (HDS în Statele Unite și în Europa este de ~ 0,1%, cu o rată a mortalității de 5-10%. Rareori, pacienții decedează prin exsangvinare, mai curând ei mor prin decompensarea afecțiunilor de bază. Rata mortalității la pacienții cu vârsta < 60 de ani, în absența afecțiunilor concomitente, este < 1%. Predictorii independenți ai resângerării și ai decesului la pacienții internați cu HDS sunt vârsta înaintată, comorbiditățile și șocul hemodinamic (tahicardie sau hipotensiune).

TABEL 7-1

SURSE DE SÂNGERARE LA PACIENȚII INTERNAȚI PENTRU HDS

SURSA SÂNGERĂRII	PROPORȚIA PACIENȚILOR, %
Ulcere	31-67
Varice	6-39
Sindrom Mallory-Weiss	2-8
Eroziuni gastroduodenale	2-18
Esofagită erozivă	1-13
Neoplasm	2-8
Ectazie vasculară	0-6
Fără sursă identificată	5-14

Sursă: date despre internări începând cu anul 2000 din *Am J Gastroenterol* 98:1498, 2003; *Gastrointest Endosc* 57:AB147, 2003; 60:875, 2004; *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:177, 2004; 17:641, 2005; *J Clin Gastroenterol* 42:128, 2008; *World J Gastroenterol* 14:5046, 2008; *Dig Dis Sci* 54:333, 2009

Ulcerele peptice sunt cauza cea mai obișnuită a HDS oculte, contabilizând aproximativ 50% dintre cazuri, o proporție crescută fiind cauzată de medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), cu o prevalență scăzută a *Helicobacter pylori*. Ruptura Mallory-Weiss reprezintă ~ 5-10% dintre cazuri. Proporția pacienților care sângerează din varicele esofagiene variază larg între ~ 5 și 40%, depinzând de populație. Gastropatiile hemoragice sau erozive (de exemplu, cele cauzate de AINS sau alcool) și esofagitele erozive de multe ori determină HDS oculte ușoare, hemoragiile grave fiind rare.

Ulcerele peptice

În completarea manifestărilor clinice, caracterisiticile ulcerului la endoscopie oferă informații importante despre prognostic. O treime dintre pacienții cu sângerare activă sau cu un vas vizibil nesângerând vor avea în viitor o sângerare ce va necesita chirurgie de urgență dacă sunt tratați conservator. Acești pacienți au beneficii clare prin terapia endoscopică cu electrocoagulare bipolară, sondă termică, terapie de injectare (de exemplu, alcool pur, 1:10 000 epinefrină) și/sau clipsuri în reducerea sângerării, a duratei spitalizării, a ratei mortalității și a costurilor. În schimb, pacienții cu ulcere curate au rate de recurență a sângerării aproape de zero. Dacă nu există un alt motiv, acești pacienți pot fi externați din prima zi de spitalizare, după ce au fost stabilizați. Pacienții cu ulcere fără o leziune curată rămân de obicei în spital pentru 3 zile deoarece cele mai multe episoade de sângerări recurente apar în primele 3 zile. Studiile control randomizate arată că administrarea i.v. continuă, după terapia endoscopică, a unui inhibitor de pompă de protoni (PPI) în doză mare (de exemplu, omeprazol 80 mg bolus și 8 mg/h administrare) calculat să mențină un pH intragastric

Scanned with OKEN Scanner

> 6 și să crească stabilitatea cheagurilor de sânge, scade în plus sângerarea și mortalitatea la pacienții cu ulcere cu risc crescut (sângerare activă, vas vizibil nesângerând, cheag aderent). Instituirea terapiei cu PPI la toți pacienții care se prezintă cu HDS reduce caracteristicile ulcerelor cu risc înalt (de exemplu, sângerarea activă), dar nu îmbunătățește semnificativ rezultatele ulterioare precum sângerările viitoare, transfuziile sau mortalitatea în comparație cu inițierea terapiei doar când ulcerele cu risc înalt sunt identificate în timpul endoscopiei.

Aproximativ o treime dintre pacienții cu ulcere sângerânde vor resângera în următorii 1-2 ani, dacă nu sunt aplicate strategii preventive. Prevenția sângerărilor recurente se concentrează asupra celor trei factori principali din patogeneza ulcerului: *H. pylori*, AINS și acidul. Eradicarea *H. pylori* la pacienții cu ulcere sângerânde scade rata de resângerare la < 5%. Dacă un ulcer sângerând apare la un pacient care lua AINS, acestea ar trebui întrerupte, dacă este posibil. Dacă AINS trebuie continuate sau reluate, se administrează un inhibitor selectiv al ciclooxigenazei-2 (COX-2) (coxib) plus un IPP. Co-terapia PPI singură sau numai un coxib singur se asociază cu o rată anuală de resângerare de ~ 10% la pacienții cu un ulcer recent sângerând, în timp ce combinația coxib și IPP oferă o scădere suplimentară semnificativă în ulcerele recurente sângerânde. Pacienții cu boli cardiovasculare care dezvoltă ulcere sângerânde în timpul tratamentului cu doză mică de aspirină ar trebui să reia administrarea de aspirină cât mai curând posibil după episodul de sângerare (de exemplu, ≤ 7 zile). Un studiu randomizat a arătat că eșecul de a relua aspirina a fost asociat cu o diferență nesemnificativă în resângerare (5% vs. 10% la 30 de zile), dar cu o creștere semnificativă a mortalității la 30 de zile (9% vs 1%) și la 8 săptămâni (13% vs. 1%) în comparație cu reinstituirea imediată a aspirinei. Pacienții cu ulcere sângerânde care nu au legătură cu *H. pylori* sau AINS ar trebui să rămână la doza completă de terapie antisecretorie pe termen nelimitat. Ulcerele peptice sunt discutate în Cap. 14.

Ruptura Mallory-Weiss

Prezentarea clasică este cu vărsături, eructații sau tuse ce precede hematemeza, în special la un pacient alcoolic. Sângerarea din aceste rupturi, care sunt, de obicei, pe partea gastrică a joncțiunii gastroesofagiene, se oprește spontan la 80-90% dintre pacienți și reapare la doar 0-7%. Terapia endoscopică este indicată pentru sângerările active ale rupturilor Mallory-Weiss. Terapia angiografică cu embolizare și terapia chirurgicală cu sutura rupturii sunt rareori necesare. Rupturile Mallory-Weiss sunt discutate în Cap. 13.

Varicele esofagiene

Pacienții cu varice hemoragice au un prognostic mai rezervat decât pacienții cu alte surse de HDS. Terapia endoscopică pentru sângerarea acută și ședințele repetate de terapie endoscopică pentru a eradica varicele esofagiene reduc semnificativ resângerarea și mortalitatea. Ligaturarea este terapia endoscopică de elecție pentru varicele esofagiene deoarece are mai puține resângerări, o rată a mortalității mai mică, mai puține complicații locale și necesită mai puține ședințe de tratament pentru a realiza eradicare varicelor decât scleroterapia.

Octreotidul (bolus 50 µg bolus și 50 µg/oră în perfuzie pentru 2-5 zile) ajută în plus la controlul sângerării acute atunci când este utilizat în asociere cu terapia endoscopică. Alți agenți vasoactivi, precum somatostatina și terlipresina, sunt, de asemenea, eficace. Terapia cu antibiotice (de exemplu, ceftriaxon) este recomandată pentru pacienții cu ciroză care se prezintă cu HDS, deoarece antibioticele scad infecțiile bacteriene și mortalitatea în această populație. Pe termen lung, tratamentul cu beta-blocante neselective scade sângerările recurente din varicele esofagiene. Terapia cronică cu beta-blocante plus ligaturarea endoscopică este recomandată pentru prevenirea sângerărilor recurente ale varicelor esofagiene.

La pacienții care prezintă sângerare persistentă sau recurentă în ciuda terapiei endoscopice și medicale, este recomandată o terapie mai invazivă cu șunt portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS). Studii mai vechi arată că majoritatea pacienților cu TIPS dezvoltă stenoza șuntului în decurs de 1-2 ani și o reintervenție este necesară pentru a menține permeabilitatea șuntului. Utilizarea stenturilor acoperite pare să scadă disfuncția șuntului cu ~ 50% în primii doi ani. O comparație randomizată a TIPS (cu stenturi neacoperite) și a șunturilor splenorenale distale la pacienții cirotici în clasa Child-Pugh A sau B, cu hemoragie variceală refractară, nu a evidențiat nicio diferență semnificativă în resângerare, encefalopatie sau supraviețuire, dar a avut o rată mult mai mare a reintervențiilor cu TIPS (82% vs. 11%). Prin urmare, chirurgia decompresivă poate fi o opțiune la pacienții cu ciroză compensată, moderată.

Hipertensiunea portală este, de asemenea, responsabilă pentru sângerările din varicele gastrice, varicele din intestinul subțire și gros și din gastropatia hipertensivă portală și enterocolopatie.

Gastropatia hemoragică și erozivă („gastrita")

Gastropatia hemoragică și erozivă, adesea etichetată ca gastrită, se referă la vizualizarea endoscopică a hemoragiilor subepiteliale și a eroziunilor. Acestea sunt leziuni ale mucoasei și, de aceea, nu provoacă sângerări majore. Ele se dezvoltă în diverse situații clinice, cele mai importante fiind utilizarea de AINS, consumul de alcool și stresul. Jumătate dintre pacienții care ingerează cronic AINS au eroziuni (15-30% au ulcere), în timp ce până la 20% dintre pacienții alcoolici care consumă alcool în mod activ și au simptome de HDS au dovezi de hemoragii subepiteliale sau eroziuni.

Leziunile mucoasei gastrice legate de stres apar numai la pacienții extrem de bolnavi: traumatisme grave, intervenții chirurgicale majore, arsuri pe mai mult mult de o treime din suprafața corporală, boli intracraniene majore sau boli medicale severe (de exemplu, dependența de ventilator, coagulopatii). Probabil, sângerarea semnificativă nu se produce

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

decât dacă apar ulcerații. Rata mortalității la acești pacienți este destul de mare, din cauza bolilor grave subiacente.

Incidența sângerării din leziunile mucoasei gastrice sau ulcerația legată de stres a scăzut dramatic în ultimii ani, cel mai probabil datorită unei mai bune îngrijiri a pacienților bolnavi în stare critică. Profilaxia farmacologică pentru sângerare poate fi luată în considerare la pacienții cu risc ridicat menționați anterior. Mai multe studii documentează eficacitatea terapiei intravenoase cu antagoniști ai receptorilor H_2, care sunt mai eficace decât sucralfatul, dar nu este superioară suspensiei de IPP cu eliberare imediată, administrată prin sondă nazogastrică. Terapia profilactică reduce sângerarea, dar nu și rata mortalității.

Alte cauze

Alte cauze mai puțin frecvente de HDS includ duodenita erozivă, neoplasmele, fistulele aortoenterice, leziunile vasculare (inclusiv telangiectazia hemoragică ereditară (Osler-Weber-Rendu) și ectazia vasculară antrală gastrică („stomac în pepene verde")), leziunea Dieulafoy (în care un vas aberant din mucoasă sângerează prin unele defecte ale mucoasei), gastropatia de prolaps (prolaps al stomacului proximal în esofag cu eructații, în special la alcoolici) și hemobilia sau hemosuccus pancreaticus (sângerare din canalul biliar sau ductul pancreatic).

Surse de hemoragie în intestinul subțire

Sursele de sângerare din intestinul subțire (sângerări din zone de dincolo de endoscopia superioară standard) sunt dificil de diagnosticat și sunt responsabile pentru cea mai mare parte dintre cazurile obscure de HDS. Din fericire, hemoragiile intestinului subțire sunt mai puțin frecvente. Cele mai frecvente cauze la adulți sunt: ectaziile vasculare, tumorile (de exemplu, adenocarcinomul, leiomiomul, limfomul, polipii benigni, carcinoidul, metastazele și lipomul) și eroziunile induse de AINS și ulcerele. Alte cauze mai puțin frecvente la adulți includ boala Crohn, infecția, ischemia, vasculita, varicele intestinului subțire, diverticulii, diverticulul Meckel, duplicarea intestinală și invaginația.

Diverticulul Mecke este cauza cea mai frecventă de hemoragie digestivă inferioară (HDI) semnificativă la copii, scăzând în frecvență ca etiologie de sângerare odată cu vârsta. La adulții < 40-50 de ani, tumorile intestinului subțire justifică adesea hemoragiile ocult inferioare, la pacienții > 50-60 de ani ectazia vasculară și leziunile induse de AINS sunt responsabile mai frecvent.

Ectaziile vasculare ar trebui tratate prin terapie endoscopică, dacă este posibil. Terapia chirurgicală poate fi utilizată pentru ectazia vasculară izolată la un segment al intestinului subțire unde terapia endoscopică nu reușește. Deși compușii cu estrogen/progesteron au fost utilizați pentru ectazia vasculară, un studiu dublu orb nu a găsit niciun beneficiu în prevenția hemoragiilor recurente. Leziunile izolate precum tumorile, diverticulii sau duplicațiile sunt de obicei tratate chirurgical prin rezecție.

Surse colonice de sângerare

Incidența spitalizării pentru HDI este ≥ 20% decât pentru HDS. Hemoroizii sunt, probabil, cea mai frecventă cauză pentru HDI; fisurile anale, de asemenea, provoacă hemoragii minore și durere. Dacă aceste procese locale anale, care rareori necesită spitalizare, sunt excluse, cele mai frecvente cauze ale HDI la adulți sunt diverticulii, ectaziile vasculare (în special în colonul proximal la pacienții > 70 de ani), neoplasmele (în primul rând adenocarcinomul) și colita – cel mai frecvent infecțioasă sau boala intestinală inflamatorie idiopatică și, ocazional, ischemică sau indusă de radiații. Cauze mai puțin frecvente includ sângerarea post-polipectomie, sindromul ulcerului rectal solitar, ulcerele sau colita induse de AINS, traumatismele, varicele (cel mai frecvent rectale), hiperplazia nodulară limfoidă, vasculita și fistulele aorto-colice. La copii și adolescenți, cele mai frecvente cauze colonice de HD semnificativă sunt boala inflamatorie intestinală și polipii juvenili.

Sângerarea diverticulară are un debut brusc, de obicei nedureros, este uneori masivă și de multe ori provine din colonul drept; sângerarea minoră și ocultă nu este caracteristică. Rapoartele clinice sugerează că sângerarea din diverticulii colonici se oprește spontan la 80% dintre pacienți și resângerează la aproximativ 20-25% dintre pacienți. Vasopresina intraarterială sau embolizarea prin tehnică superselectivă ar trebui să oprească sângerarea la majoritatea pacienților. Dacă sângerarea persistă sau reapare, este indicată rezecția chirurgicală segmentară.

Sângerarea din ectaziile vasculare ale colonului drept la pacienții în vârstă pot fi evidente sau oculte; tinde să fie cronică și numai ocazional este semnificativă hemodinamic. Terapia hemostatică endoscopică poate fi utilă în tratamentul ectaziilor vasculare, precum și în ulcere cu sângerare ocultă și în sângerările post-polipectomie, în timp ce polipectomia endoscopică se folosește, dacă este posibil, pentru sângerarea polipilor colonici. Tratamentul chirurgical este, în general, necesar pentru hemoragiile majore, recurente, persistente de la o largă varietate de surse colonice de HD care nu pot fi tratate medical, angiografic sau endoscopic.

ABORDAREA PACIENTULUI — Hemoragii gastrointestinale

Măsurarea alurii ventriculare și a presiunii sangvine este cel mai bun mod de a evalua inițial un pacient cu HDS. Hemoragiile semnificative clinic determină modificări posturale ale alurii ventriculare sau ale presiunii sangvine, tahicardie și, în final, hipotensiune în poziție orizontală. Prin contrast, hemoglobina nu scade imediat în HDS acută datorită reducerii proporționale a plasmei și a volumului globulelor roșii („omul sângerează tot sângele"). Astfel, hemoglobina poate fi normală sau numai minim scăzută la prezentarea inițială a unui episod hemoragic sever. Pe măsură ce lichidele extravasculare intră în spațiul vascular pentru a restabili volumul,

Scanned with OKEN Scanner

hemoglobina scade, dar acest proces poate dura până la 72 de ore. Pacienţii cu HDS lentă, cronică, pot avea valori ale hemoglobinei foarte scăzute, în ciuda presiunii arteriale şi a ritmului cardiac normale. Odată cu apariţia anemiei feriprive, volumul corpuscular mediu va fi scăzut, iar distribuţia eritrocitelor va creşte.

DIFERENŢIEREA HEMORAGIILOR GASTROINTESTINALE SUPERIOARE DE CELE INFERIOARE

Hematemeza indică o sursă GI superioară de sângerare (deasupra ligamentului Treitz). Melena arată că sângele a fost prezent în tractul gastrointestinal pentru cel puţin 14 ore (şi pe o durată de 3-5 zile). Cu cât este mai proximal locul de sângerare, cu atât va fi mai probabilă apariţia melenei. Hematochezia reprezintă, de obicei, o sursă GI inferioară de sângerare, deşi o leziune GI superioară poate sângera atât de repede, încât sângele nu rămâne în intestin suficient pentru ca melena să se dezvolte. Când hematochezia este simptomul de prezentare a HDS, aceasta este asociată cu instabilitate hemodinamică şi scăderea hemoglobinei. Leziunile sângerânde ale intestinului subţire se pot prezenta ca melenă sau hematochezie. Alte indicii pentru HDS includ sunetele intestinale hiperactive şi o creştere a ureei din sânge (din cauza depleţiei de volum şi a proteinelor din sânge absorbite în intestinul subţire).

Un aspirat nazogastric fără sânge poate fi observat la până la 18% dintre pacienţii cu HDS, de obicei din sursă duodenală. Nici măcar un aspect *bilios* nu exclude o leziune postpilorică sângerândă, deoarece rapoartele despre prezenţa bilei în aspirat sunt incorecte în ~50% din cazuri. Testarea aspiratelor care nu sunt intens hemoragice pentru hemoragii oculte nu este utilă.

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ A PACIENTULUI CU HD

Hemoragia digestivă superioară (HDS) (Fig. 7-1)

Anamneza şi examenul fizic nu pun de obicei diagnosticul sursei de HDS. Endoscopia superioară este testul de elecţie la pacienţii cu HDS şi trebuie efectuată de urgenţă la pacienţii care prezintă instabilitate hemodinamică (hipotensiune arterială, tahicardie sau modificări posturale ale ritmului cardiac sau ale presiunii sangvine). Endoscopia timpurie este, de asemenea, benefică în cazurile de sângerare uşoară pentru deciziile de management. Pacienţii cu sângerări majore şi cu un risc mare al constatărilor endoscopice (de exemplu, varice, ulcere cu sângerare activă sau vas vizibil) beneficiază de terapie hemostatică endoscopică, în timp ce pacienţii cu leziuni cu risc scăzut (de exemplu, ulcerele cu baza curată, leziuni Mallory-Weiss nesângerânde, gastropatie erozivă sau hemoragică) care au semne vitale şi hemoglobina stabile şi fără alte probleme medicale, pot fi externaţi.

Hemoragia digestivă inferioară (HDI) (Fig. 7-2)

Pacienţii cu hematochezie şi instabilitate hemodinamică ar trebui să beneficieze, înaintea evaluării tractului digestic inferior, de endoscopie superioară pentru a exclude o sursă a tractului digestiv superior. Pacienţii cu suspiciune de HDI ar trebui să beneficieze de o sigmoidoscopie pentru detectarea leziunilor evidente, joase. Totuşi, procedura este dificilă în cazul sângerării active şi adesea nu este posibilă identificarea zonei de sângerare. Sigmoidoscopia este utilă în primul rând la pacienţii cu vârsta < 40 de ani, cu sângerare minoră.

Colonoscopia, după administrarea unei soluţii orale de lavaj, este procedura de elecţie la pacienţii internaţi cu

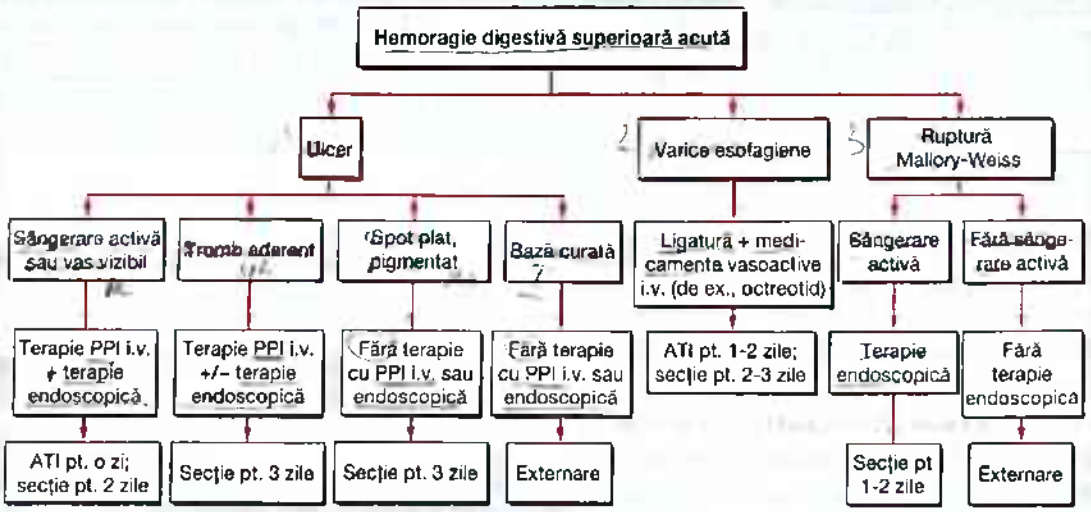


FIGURA 7-1

Algoritm sugerat pentru pacienţii cu hemoragie digestivă superioară acută. Recomandările privind nivelul de îngrijire şi momentul externării presupun că pacientul este stabilizat, nu prezintă alte sângerări sau afecţiuni medicale concomitente. ATI, terapie intensivă; PPI, inhibitor de pompă de protoni.

Scanned with OKEN Scanner

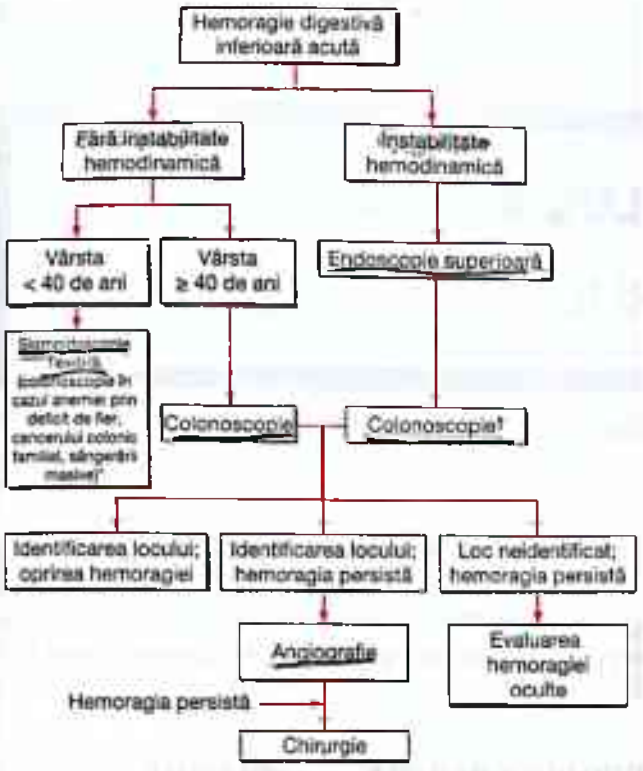


FIGURA 7-2
Algoritm sugerat pentru pacienții cu hemoragie digestivă inferioară acută. *Unii specialiști sugerează, de asemenea, colonoscopia pentru orice hemoragie rectală la pacienții < 40 de ani. †Dacă hemoragia masivă nu permite timp pentru lavajul colonic, atunci se continuă cu angiografie.

HDI, excepție fiind cazul în care sângerarea este masivă sau dacă sigmoidoscopia nu a dezvăluit o leziune sângerândă activă evidentă. Scanarea eritrocitelor marcate 99mTc permite imagini repetate de până la 24 de ore și poate identifica locul de sângerare. Cu toate acestea, scanările cu radionuclizi trebuie interpretate cu precauție pentru că rezultatele, mai ales din imaginile mai târzii, sunt foarte variabile. În HDI activă, angiografia poate detecta locul de sângerare (extravazarea substanței de contrast în intestin) și permite tratarea prin embolizare sau infuzie intraarterială a vasopresinei. Chiar și după ce sângerarea s-a oprit, angiografia poate identifica leziunile cu vascularizație anormală, precum ectaziile vasculare sau tumorile.

HD cu origine obscură Hemoragia obscură este definită ca o sângerare persistentă sau recurentă pentru care nu a fost identificată nicio sursă prin examenele endoscopice de rutină sau prin radiografiile de contrast; ea poate fi evidentă (melenă, hematochezie) sau ocultă (anemie prin deficit de fier). Ghidurile actuale sugerează angiografia ca test inițial pentru hemoragia masivă ascunsă și endoscopia cu o capsulă video, care permite examinarea întregului intestin subțire, pentru restul. Enteroscopia prin tehnica „push" cu un enteroscop creat special sau cu un colonoscop pediatric pentru inspecția întregului duoden și a unei părți din jejun, poate fi luată în considerare ca evaluare inițială. O analiză sistematică a 14 studii care compară enteroscopia cu capsulă au arătat constatări semnificative clinic la 26% și, respectiv, 56% dintre pacienți. Totuși, în comparație cu enteroscopia, lipsa de control a capsulei previne manipularea sa și vizualizarea totală a intestinului; în plus, nu pot fi luate mostre de țesut și terapia nu poate fi aplicată.

Dacă endoscopia cu capsulă este pozitivă, managementul (de exemplu, enteroscopia, laparoscopia) este dictat de rezultate. Dacă rezultatele la capsulă sunt negative, recomandările actuale sugerează că pacienții pot fi ținuți sub observație sau pot fi supuși unor teste ulterioare dacă evoluția lor clinică o impune (de exemplu, hemoragie recurentă, necesitatea de transfuzie sau spitalizare). Tehnici endoscopice noi (de exemplu, cu dublu balon, cu un singur balon și enteroscopia spirală) permit endoscopistului să examineze, să obțină probe și să asigure terapie la nivelul întregului sau al unei mari părți a intestinului subțire. Tehnici imagistice noi (enterografia-CT sau RMN) sunt acum utilizate frecvent în locul examenelor radiologice specializate pe intestinul subțire, mai vechi (de exemplu, enterocliza). Alte teste includ scintigrafia cu eritrocite marcate cu 99mTc, angiografia, care poate fi utilă chiar dacă sângerarea s-a diminuat, deoarece poate evidenția anomaliile vasculare sau vasele din tumori, și scintigrafia 99mTcpertechnetate pentru diagnosticul diverticulului Meckel (în special la pacienții tineri). Când toate aceste teste sunt negative, endoscopia intraoperatorie este indicată la pacienții cu hemoragie persistentă sau recurentă severă ce necesită transfuzii repetate.

Testul pozitiv al hemoragiei oculte din materiile fecale Testul hemoragiei oculte din fecale este recomandat doar pentru screeningul cancerului colorectal și poate fi utilizat la adulții cu risc mediu (începând cu vârsta de 50 de ani) și la adulții cu o rudă de gradul întâi cu neoplasm colorectal la ≥ 60 de ani sau cu două rude de gradul doi cu cancer colorectal (începând cu vârsta de 40 de ani). Un test pozitiv necesită colonoscopie. Dacă evaluarea colonului este negativă, testele suplimentare nu sunt recomandate decât dacă sunt prezente simptome gastrointestinale sau anemie prin deficit de fier.

CAPITOLUL 8

ICTERUL

Daniel S. Pratt ■ Marshall M. Kaplan

Icterul reprezintă colorarea în galben a țesuturilor, ce rezultă din depunerea de bilirubină. Depunerea tisulară de bilirubină se petrece doar în prezența hiperbilirubinemiei serice și este un semn fie al unei boli hepatice, fie, mai rar, al unei afecțiuni hematologice. Gradul creșterii nivelului bilirubinei serice poate fi estimat prin examen fizic. O creștere ușoară a billirubinei serice este cel mai bine detectată la examinarea sclerelor care au o afinitate specială pentru bilirubină datorită conținutului crescut în elastină. Prezența icterului scleral indică o bilirubină serică de cel puțin 51 μmol/L (3 mg/dL). Abilitatea de a detecta icterul scleral este îngreunată dacă în camera de examinare este lumină fluorescentă. Dacă examinatorul suspectează icter scleral, un al doilea loc de examinat este zona sublinguală. Pe măsură ce nivelurile de bilirubină serică cresc, pielea va deveni galbenă la pacienții cu ten deschis și chiar verzuie dacă procesul este de lungă durată, culoarea verde apare din cauza oxidării bilirubinei la biliverdină.

Diagnosticul diferențial pentru îngălbenirea pielii este limitat. Pe lângă icter, include carotenodermia, utilizarea medicamentului quinacrină și expunerea excesivă la fenoli. Carotenodermia este colorația gălbuie a pielii generată de prezența carotenilor, apare la pacienții sănătoși care consumă cantități excesive de legume și fructe ce conțin caroteni precum morcovi, legume cu frunze, dovleac, piersici și portocale. Spre deosebire de icter în care colorația gălbuie a pielii este distribuită uniform pe întreg corpul, în carotenodermie pigmentul este concentrat la nivelul palmelor, al tălpilor, al frunții și al șanțurilor nazolabiale. Carotenodermia poate fi deosebită de icter prin evitarea sclerelor. Quinacrina determină o colorație galbenă a pielii la 4-37% dintre pacienții tratați. Spre deosebire de caroteni, quinacrina poate cauza colorarea sclerelor.

Un alt indicator sensibil al creșterii bilirubinei serice este închiderea la culoare a urinii din cauza excreției renale a bilirubinei conjugate. Frecvent, pacienții își descriu urina colorată precum ceaiul negru sau cola. Bilirubinuria indică o creștere a fracției bilirubinei serice directe și totodată prezența unei boli hepatice.

Nivelul crescut al bilirubinei serice se întâlnește atunci când există un dezechilibru între producția de bilirubină și eliminarea sa. O evaluare logică a pacientului cu icter presupune o înțelegere a producției și a metabolismului bilirubinei.

PRODUCEREA ȘI METABOLISMUL BILIRUBINEI

(Vezi și Cap. 37) Bilirubina, un pigment tetrapirolic, este un compus final de distrugere a hemului (feroprotoporfirina IX). Aproximativ 70-80% din 250-300 mg de bilirubină produsă zilnic derivă din distrucția hemoglobinei în eritrocitele îmbătrânite. Restul provine din celulele eritroide distruse prematur în măduva hematogenă și din distrucția hemoproteinelor ca mioglobulina și citocromii aflați în țesuturile organismului.

Bilirubina se formează în reticulul endotelial al celulelor, în special al celor din splină și ficat. Prima reacție, catalizată de enzima microsomală hemoxigenaza, scindează oxidativ puntea α a grupului porfirinic și deschide inelul hemic. Produșii finali ai acestei reacții sunt biliverdina, monoxidul de carbon și fierul. A doua reacție catalizată de enzima citosolică biliverdin reductaza reduce puntea centrală metilenică a biliverdinei și o convertește în bilirubină. Bilirubina formată în reticulul endotelial celular este insolubilă în apă. Acest lucru se datorează legăturilor strânse de hidrogen între fragmentele solubile în apă de bilirubină, între grupările proprionice ale acidului carboxilic din jumătatea dipirolică a moleculei cu grupările imino și lactamice ale jumătății opuse. Această configurație blochează accesul solventului la reziduul polar al bilirubinei și plasează reziduul hidrofob în exterior. Pentru a fi transportată în sânge, bilirubina trebuie solubilizată. Acest lucru se realizează prin legarea reversibilă, necovalentă cu albumina. Bilirubina neconjugată legată de albumină este transportată la ficat, unde este preluată (fără albumină) de hepatocite printr-un proces ce implică parțial un transport membranar mediat de un transportor.

Scanned with OKEN Scanner

Niciun transportor specific bilirubinei nu a fost încă identificat (Cap. 37, Fig. 37-1).

După ce intră în hepatocit, bilirubina neconjugată este legată în citosol de un număr de proteine ce includ proteinele din superfamilia transferazelor S glutationice. Aceste proteine au rolul de a reduce efluxul bilirubinei înapoi în ser, precum și de a pregăti bilirubina pentru conjugare. În reticulul endoplasmatic, bilirubina este solubilizată prin conjugare la acid glucuronic, proces care rupe legăturile interne de hidrogen și produce bilirubina monoglucuronică și diglucuronică. Conjugarea acidului glucuronic la bilirubină este catalizată de bilirubin-uridin-difosfat-glucuronosil transferaza (UDPGT). Bilirubina conjugată hidrofilică difuzează din reticulul endoplasmatic în canaliculele membranare unde bilirubina monoglucuronică și diglucuronică sunt transportate activ în canaliculele biliare printr-un mecanism energetic-dependent ce implică proteina 2 multirezistentă. Bilirubina conjugată excretată în căile biliare și în duoden trece nemodificată prin intestinul subțire proximal. Bilirubina conjugată nu este preluată de mucoasa intestinală. Când bilirubina conjugată ajunge în ileonul distal și în colon, este hidrolizată la bilirubină neconjugată de β-glucuronidele bacteriene. Bilirubina neconjugată este redusă de bacteriile obișnuite intestinale, formându-se un grup tetrapirolic incolor numit urobilinogen. Aproximativ 80-90% din acest produs este excretat în materiile fecale fie nemodificat, fie oxidat în derivați portocalii numiți urobiline. Restul de 10-20% din urobilinogen este absorbit pasiv, pătrund în sângele venos portal și este reexcretat de ficat. O fracție mică (de obicei < 3 mg/dL) evită circuitul hepatic, trece prin glomerulii renali și este excretată în urină.

MĂSURAREA BILIRUBINEI SERICE

Termenii de bilirubină directă și indirectă și, respectiv, bilirubină conjugată și neconjugată se bazează pe reacția inițială van der Bergh. Această probă, sau o variantă a ei, este încă utilizată în majoritatea laboratoarelor pentru a determina nivelul bilirubinei serice. În această probă, bilirubina este expusă acidului sulfanilic diazotizat și se scindează în doi pigmenți azotici dipirilmetinici relativ stabili care absorb maximum 540 nm, permițând analiza fotometrică. Fracția directă este cea care reacționează cu acidul sulfanilic diazotizat în absența unei substanțe acceleratoare precum alcoolul. Fracția directă permite astfel o determinare aproximativă a bilirubinei conjugate serice. Bilirubina serică totală este cantitatea totală care reacționează după adăugarea alcoolului. Fracția indirectă este diferența dintre bilirubina totală și cea directă și furnizează o estimare a bilirubinei neconjugate din ser.

Cu metoda van der Bergh concentrația normală a bilirubinei serice este de obicei de 17 μmol/L (< 1 mg/dL). Până la 30% sau 5,1 μmol/L (0,3 mg/dL) din total este bilirubina directă (conjugată). Concentrația bilirubinei serice este între 3,4 și 15,4 μmol/L (0,2 și 0,9 mg/dL) la 95% din populația sănătoasă. O serie de tehnici noi, deși mai puțin convenabil de realizat, au adăugat noi date la înțelegerea noastră despre metabolismul bilirubinei. Mai întâi, au demonstrat că, la persoanele sănătoase sau la cele cu sindrom Gilbert, aproape 100% din bilirubina serică este neconjugată, < 3% este bilirubină monoconjugată. În al doilea rând, la pacienții cu icter de cauză hepatobiliară, bilirubina serică totală măsurată prin tehnici noi, mai precise, este mai scăzută decât valorile obținute prin metodele clasice. Acest lucru sugerează că există compuși diazotici pozitivi distincți de bilirubină în serul pacienților cu boli hepatobiliare. În al treilea rând, testele arată că, la pacienții icterici cu boli hepatobiliare, bilirubina monoglucuronată predomină față de cea diglucuronată. În al patrulea rând, o parte din fracțiunea de bilirubină directă include bilirubină conjugată ce este legată covalent de albumină. Această fracțiune de bilirubină legată de albumină (fracția delta sau biliproteina) reprezintă o importantă parte din bilirubina serică la pacienții cu colestază și afecțiuni hepatobiliare. Bilirubina conjugată legată de albumină se formează în ser atunci când excreția hepatică a bilirubinei glucuronate este afectată și glucuronidele sunt prezente în ser în cantități crescute. Datorită legăturilor strânse cu albumina, rata de epurare a bilirubinei serice legate de albumină ajunge la 12-14 zile ca timp de înjumătățire a albuminei în comparație cu timpul de înjumătățire a bilirubinei de aproape 4 ore.

Prelungirea timpului de înjumătățire a bilirubinei conjugate legate de albumină lămurește două enigme inexplicabile despre icterul pacienților cu boli hepatice: (1) unii pacienți cu hiperbilirubinemie conjugată nu au și bilirubinurie în timpul fazei de recuperare din boală deoarece bilirubina este legată covalent de albumină și de aceea ea nu este filtrată de glomerulii renali și (2) nivelul crescut al bilirubinei serice scade mult mai încet decât este de așteptat la unii pacienți care altfel se recuperează satisfăcător. Tardiv în faza de recuperare a bolilor hepatobiliare, toată bilirubina conjugată poate fi găsită în forma legată de albumină. Valoarea din ser scade încet din cauza timpului lung de înjumătățire a albuminei.

MĂSURAREA BILIRUBINEI URINARE

• Bilirubina neconjugată este întotdeauna legată de albumina serică și nu este filtrată de rinichi și de aceea ea nu se găsește în urină. Bilirubina conjugată este filtrată la nivel glomerular și majoritatea este reasorbită la nivelul tubulilor proximali, o fracție mică este excretată prin urină. Orice bilirubină găsită în urină este bilirubină conjugată. Prezența bilirubinuriei implică existența unei boli hepatice. Un test urinar dipstick (Ictotest) oferă informații despre fracțiunile bilirubinei serice. Acest test este foarte precis. Un rezultat fals-negativ este posibil la pacienții cu colestază prelungită din cauza preponderenței bilirubinei conjugate legate covalent de albumină.

Scanned with OKEN Scanner

ABORDAREA PACIENTULUI Bilirubină

Bilirubina prezentă în ser reprezintă balanța dintre rezultatul producției de bilirubină și eliminarea hepatică/biliară a pigmentului. Hiperbilirubinemia poate rezulta din: (1) supraproducția de bilirubină, (2) insuficiența asimilare, conjugare sau excreție a bilirubinei sau (3) regurgitarea bilirubinei neconjugate sau conjugate din hepatocitele deteriorate sau din ductele biliare. O creștere a bilirubinei serice neconjugate rezultă fie prin supraproducție, fie printr-o asimilare sau conjugare insuficientă a bilirubinei. O creștere a bilirubinei conjugate este cauzată de scăderea excreției în ductele biliare sau șuntarea retrogradă a pigmentului. Primii pași în evaluarea pacientului cu icter trebuie să determine: (1) dacă hiperbilirubinemia este predominant conjugată sau neconjugată și (2) dacă alte teste biochimice hepatice sunt anormale. Interpretarea precaută a datelor va permite o evaluare rațională a pacientului (**Fig. 8-1**). Această discuție se va centra doar asupra evaluării pacientului adult cu icter.

CREȘTEREA IZOLATĂ A BILIRUBINEI SERICE

Hiperbilirubinemia neconjugată

Diagnosticul diferențial al hiperbilirubinemiei serice neconjugate izolate este limitat (**Tabel 8-1**). Determinarea decisivă este dacă pacientul suferă de un proces hemolitic rezultat din supraproducția de bilirubină (afecțiuni hemolitice și eritropoieză ineficientă) sau de o asimilare/conjugare hepatică insuficientă a bilirubinei (efect medicamentos sau afecțiune genetică).

Afecțiunile hemolitice care determină o producție crescută a hemului pot fi congenitale sau dobândite. Afecțiunile moștenite includ sferocitoză, siclemia, talasemia și deficitul de enzime eritrocitare precum piruvat kinaza și glucozo-6-fosfat dehidrogenaza. În aceste afecțiuni, nivelul seric al bilirubinei depășește rareori 86

ALGORITM PENTRU PACIENȚII CU ICTER

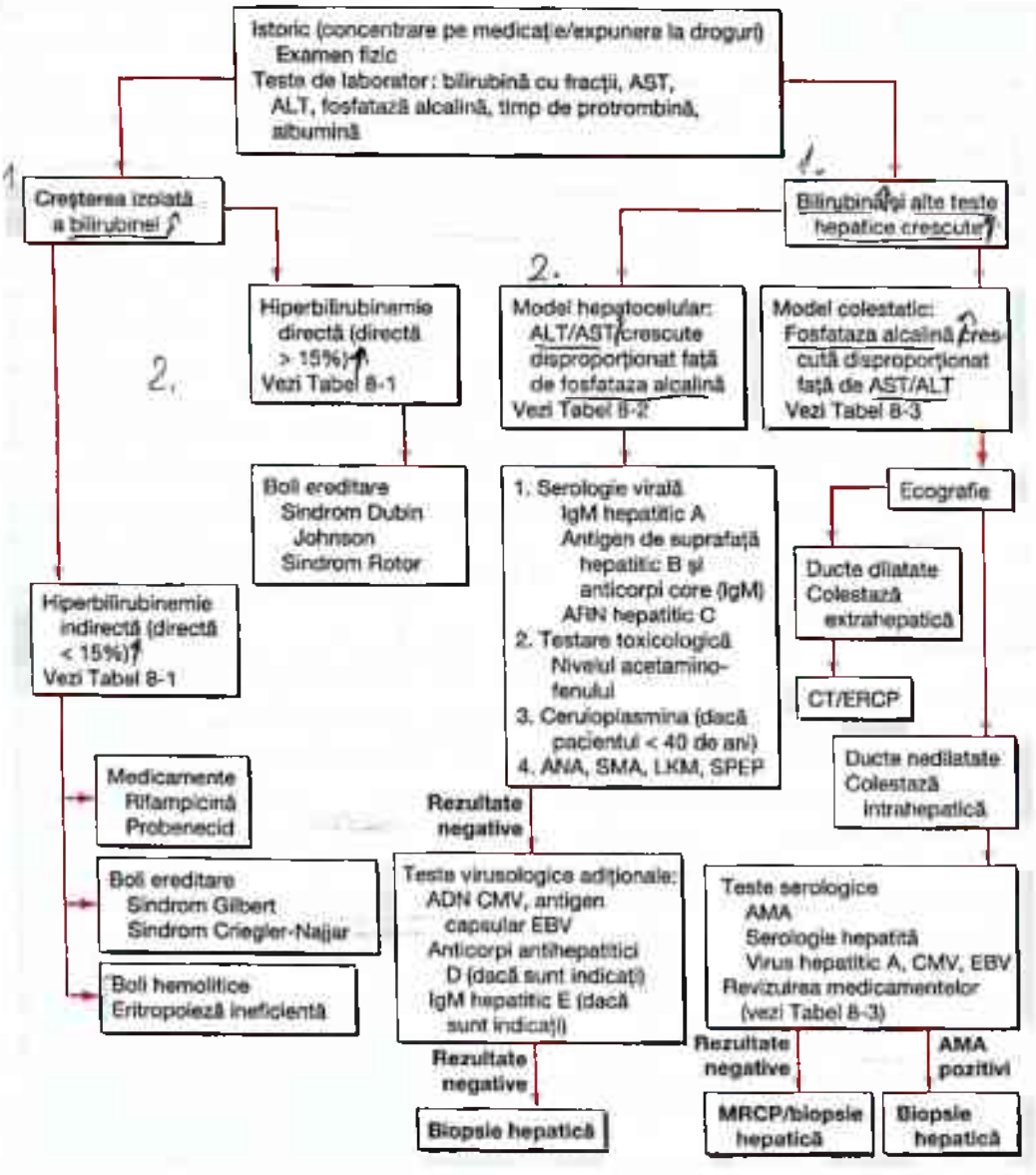


FIGURA 8-1
Evaluarea pacientului cu icter. ALT, alanin-aminotransferază; AMA, anticorpi antimitocondriali; ANA, anticorpi antinucleari; AST, aspartat aminotransferază, CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr; LKM anticorpi microsomali ficat-rinichi; MRCP, rezonanță magnetică-colangiopancreatografie, SMA, anticorpi anti-mușchi neted; SPEP electroforeza proteinelor serice.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 8-1

CAUZE DE HIPERBILIRUBINEMIE IZOLATĂ

I. Hiperbilirubinemie indirectă
  A. Boli hemolitice
    1. Ereditare
      a. Sferocitoză, eliptocitoză
        Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază și de piruvat kinaza
      b. Siclemie
    2. Dobândite
      a. Anemie hemolitică microangiopatică
      b. Hemoglobinurie nocturnă paroxistică
      c. Acantocitoza
      d. Hemoliză imună
      e. Infestații parazitare
        1. Malaria
        2. Babesioza
  B. Eritropoieză ineficientă
    1. Deficit de cobalamină, folați, talasemie și deficit sever de fier
  C. Medicamente
    1. Rifampicină, probenecid, ribavirină
  D. Afecțiuni congenitale
    1. Sindrom Criegler-Najjar tip I și II
    2. Sindrom Gilbert
II. Hiperbilirubinemia directă
  A. Afecțiuni congenitale
    1. Sindrom Dubin-Johnson
    2. Sindrom Rotor

μmol/L (5 mg/dL). Valori mai mari se pot întâlni atunci când coexistă o disfuncție renală sau hepatocelulară sau în hemoliza acută precum criza siclemică. Pentru evaluarea icterului la pacienții cu hemoliză cronică este important de reținut incidența crescută a calculilor pigmentari (bilirubinat de calciu) descoperiți la acești pacienți, ceea ce crește probabilitatea coledocolitiazei ca explicație alternativă pentru hiperbilirubinemie.

Afecțiunile hemolitice dobândite includ anemia microangiopatică hemolitică (de exemplu, sindromul hemolitic uremic), hemoglobinuria paroxistică nocturnă, acantocitoza, hemoliza imună, infestațiile parazitare precum malaria și babesioza. Eritropoieza ineficientă apare în deficitul de cobalamină, folați și fier.

În absența hemolizei, medicul ar trebui să ia în considerare o problemă în asimilarea sau conjugarea hepatică a bilirubinei. Anumite medicamente, incluzând rifampicina și probenecidul, pot determina hiperbilirubinemie neconjugată prin scăderea asimilării hepatice a bilirubinei. Conjugarea insuficientă a bilirubinei apare în trei afecțiuni genetice: sindromul Crigler-Najjar, tip I și II, și sindromul Gilbert. *Sindromul Crigler-Najjar tip I* este o afecțiune foarte rară, întâlnită la nou-născuți și caracterizată prin icter sever [bilirubina > 342 μmol/L (> 20 mg/dL)] și deteriorare neurologică din cauza icterului nuclear, evoluând frecvent spre deces neonatal și în copilărie. Acești pacienți prezintă absența activității bilirubinei UDPGT frecvent din cauza unei mutații în domeniul 3' al genei *UDPGT* și sunt total incapabili să conjuge și implicit să excrete bilirubina. Singurul tratament eficient este transplantul ortotopic hepatic. Utilizarea terapiei genice și a infuziei de hepatocite alogene sunt încercări experimentale de viitor promițătoare pentru cei cu această afecțiune devastatoare.

Sindromul Crigler-Najjar tip II este oarecum mai comun decât tipul I. Pacienții trăiesc până la vârsta adultă cu valori ale bilirubinei serice ce variază între 103 și 428 μmol/L (6-25 mg/dL). La acești pacienți, mutația la nivelul genei *UDPGT* poate cauza reducerea, dar nu întreruperea totală a activității enzimei. Activitatea acestei gene poate fi indusă prin administrarea de fenobarbital, ceea ce poate reduce valorile bilirubinei serice la acești pacienți. În pofida icterului accentuat, acești pacienți supraviețuiesc până la vârsta adultă, deși ei sunt mai susceptibili la icter nuclear în condiții de stres din bolile intercurente sau intervenții chirurgicale.

Sindromul Gilbert apare prin insuficiența conjugării bilirubinei din cauza scăderii activității genei *UDPGT* a bilirubinei la aproximativ o treime din normal. Sindromul Gilbert este foarte frecvent, cu o incidență raportată de 3-12%. Pacienții cu sindrom Gilbert au o hiperbilirubinemie neconjugată ușoară, cu valori aproape întotdeauna < 103 μmol/L (6 mg/dL). Nivelurile serice pot varia și icterul este adesea identificat doar în perioadele de post alimentar. Un defect molecular care a fost identificat la pacienții cu sindrom Gilbert este în elementul TATAA din regiunea 5'promoter a genei *UDPGT* a bilirubinei mai sus de exonul 1. Acest defect singur nu este suficient pentru a determina clinic sindromul Gilbert, deoarece există pacienți homozigoți pentru acest defect, dar care nu au valori ale hiperbilirubinemiei specifice întâlnite în sindromul Gilbert. Un polimorfism accentuat care scade activitatea transcripțională a fost identificat. Această scădere în transcripție determinată de ambele mutații poate fi critică în producerea sindromului. Spre deosebire de sindroamele Crigler-Najjar, sindromul Gilbert este foarte frecvent. Incidența raportată este de 3-7% în populație, cu un raport predominant la bărbați față de femei de 2-7:1.

Hiperbilirubinemia conjugată Hiperbilirubinemia conjugată se întâlnește în două afecțiuni congenitale rare: *sindromul Dubin-Jonhson* și *sindromul Rotor* (Tabel 8-1). Pacienții cu aceste afecțiuni prezintă icter asimptomatic frecvent în cea de a doua decadă de viață. Defectul din sindromul Dubin-Johnson este o mutație a genei pentru rezistența plurimedicamentoasă a proteinei 2. Acești pacienți au o excreție modificată a bilirubinei în ductele biliare. Sindromul Rotor pare a prezenta probleme în depozitarea hepatică a bilirubinei. Diferențierea dintre aceste sindroame este posibilă, dar clinic nu este necesară datorită naturii lor benigne.

Scanned with OKEN Scanner

CREŞTERI ALE BILIRUBINEMIEI ÎNSOŢITE DE ALTE TESTE HEPATICE ANORMALE

În acest capitol, ne vom concentra pe evaluarea pacientului cu hiperbilirubinemie conjugată asociată cu teste hepatice anormale. Acest grup de pacienţi poate fi împărţit în pacienţi cu afecţiuni hepatice primare şi pacienţi cu colestază intra- şi extrahepatică. Abilitatea de a face această diferenţiere va ghida evaluarea medicului (Fig. 8-1). Această diferenţiere se face pe baza anamnezei şi a examenului fizic, precum şi pe baza modificărilor testelor hepatice.

Anamneza Un istoric medical complet este poate partea cea mai importantă a evaluării pacientului cu icter inexplicabil. Consideraţii importante includ utilizarea sau expunerea la substanţe chimice sau medicamente, fie prescrise de medic, fie cumpărate fără prescripţie, medicamente complementare sau alternative precum preparatele din plante sau vitamine sau alte medicamente precum steroizii anabolici. Pacientul ar trebui chestionat cu atenţie despre expuneri parenterale posibile, inclusiv transfuzii, utilizarea drogurilor intravenoase sau intranazale, tatuaje şi activitatea sexuală. Alte întrebări importante includ istoricul călătoriilor recente, contactul cu persoane cu icter, expunerea la alimente contaminate, expunerea ocupaţională la hepatotoxine, consumul de alcool, durata icterului, precum şi prezenţa unor simptome concomitente ca artralgii, mialgii, eczeme, anorexie, scădere ponderală, durere abdominală, febră, prurit, modificări ale urinei sau ale materiilor fecale. Deşi niciunul din aceste simptome nu este specific pentru o anumită afecţiune, ele pot sugera un diagnostic particular. O istorie de artralgii şi mialgii anterioare icterului sugerează hepatită, fie virală, fie indusă medicamentos. Icterul asociat cu un debut brusc al unei dureri severe în hipocondrul drept şi frisoane sugerează coledocolitiază şi colangită ascendentă.

Examenul fizic Evaluarea generală trebuie să includă şi evaluarea statusului nutriţional al pacientului. Atrofia musculaturii temporale şi proximale sugerează o afecţiune de lungă durată precum cancerul pancreatic sau ciroză. Stigmatele bolii cronice de ficat, incluzând steluţe vasculare, eritemul palmar, ginecomastie, cap de meduză, contractura Dupuytren, hipertrofia glandelor parotide şi atrofia testiculară sunt frecvent observate în ciroza alcoolică avansată (Laennec) şi ocazional în alte tipuri de ciroză. Un nodul supraclavicular stâng mărit (nodul Virchow) sau un nodul periombilical (nodul Sister Mary Joseph) sugerează o malignitate abdominală. Distensia venelor jugulare, semn al insuficienţei cardiace drepte, sugerează congestie hepatică. Revărsatul pleural drept, în absenţa semnelor clinice de ascită, poate fi întâlnit în ciroza avansată.

Examinarea abdomenului trebuie să se concentreze pe mărirea şi consistenţa ficatului, dacă splina este palpabilă şi, prin urmare, mărită, şi dacă este prezentă ascita. Pacienţii cu ciroză pot avea un lob stâng hepatic mărit care se simte sub xifoid, precum şi o splină mărită. Un ficat nodular mărit grosier sau o formaţiune abdominală evidentă sugerează o malignitate. Un ficat mărit şi sensibil poate arăta o hepatită virală sau alcoolică, un proces infiltrativ precum amiloidul sau, mai rar, o congestie acută hepatică secundară insuficienţei cardiace drepte. Sensibilitatea accentuată în hipocondrul drept în inspirul profund (semnul Murphy) sugerează colecistită şi, ocazional, colangită ascendentă. Ascita în prezenţa icterului sugerează fie ciroză, fie neoplazie cu extindere peritoneală.

Teste de laborator Când medicul întâlneşte un pacient cu un icter neexplicat, există o baterie de teste ce sunt utile în evaluarea iniţială. Acestea includ bilirubina serică totală şi directă, aminotransferazele, fosfataza alcalină, albumina, timpul de protrombină. Testele enzimatice [alanin-aminotransferaza (ALT), aspartat-aminotransferaza (AST) şi fosfataza alcalină (ALP)] sunt utile în diferenţierea dintre un proces hepatocelular şi un proces colestatic (Tabel 36-1, Fig. 8-1), un pas important în decizia investigaţiilor adiţionale necesare. În general, pacienţii cu un proces hepatocelular prezintă o creştere disproporţionată a aminotransferazelor faţă de ALP. Pacienţii cu un proces colestatic au o creştere disproporţionată a ALP faţă de aminotransferaze. Bilirubina poate fi crescută atât în afecţiunile hepatocelulare cât şi în cele colestatice, de aceea nu este neapărat utilă în diferenţierea între cele două.

În completarea testelor enzimatice, toţi pacienţii cu icter trebuie să facă teste adiţionale de sânge, în special albumina şi timpul de protrombină, pentru a evalua funcţia hepatică. Un nivel scăzut al albuminei sugerează un proces cronic, precum ciroză sau cancer. Un nivel normal al albuminei este sugestiv pentru un proces acut, precum hepatită virală sau coledocolitiază. Un timp de protrombină mărit indică fie un deficit al vitaminei K din cauza unui icter prelungit şi a malabsorbţiei vitaminei, fie o disfuncţie hepatocelulară semnificativă. Scăderea timpului de protrombină corectat prin administrarea parenterală de vitamină K indică o leziune severă hepatocelulară.

Rezultatele testelor bilirubinei, ale enzimelor hepatice, ale albuminei şi ale timpului de protrombină vor indica de obicei dacă pacientul cu icter are o afecţiune hepatocelulară sau colestatică şi, totodată, şi durata şi severitatea bolii. Cauzele şi evaluarea afecţiunilor hepatocelulare şi colestatice sunt destul de diferite.

Afecţiuni hepatocelulare Bolile hepatocelulare care pot cauza icter includ hepatita virală, toxicitate medicamentoasă sau de mediu, consumul de alcool, ciroza de orice cauză în stadiu terminal (**Tabel 8-2**). Boala Wilson, cândva considerată ca apărând în primul

Scanned with OKEN Scanner

rând la adulții tineri, trebuie luată în considerare la toți adulții dacă nu sunt găsite alte cauze de icter. Hepatitele autoimune, care sunt întâlnite frecvent la femeile tinere și de vârstă mijlocie, pot afecta bărbații și femeile de orice vârstă. Hepatita alcoolică poate fi diferențiată de cea virală sau de cea toxică prin nivelurile aminotransferazelor. Pacienții cu hepatită alcoolică au frecvent un raport AST:ALT de cel puțin 2:1. AST rar depășește 300 U/L. Pacienții cu hepatită virală și cu leziuni induse de toxine suficient de severe să producă icter au aminotransferazele > 500 U/L, cu ALT mai mare sau egal cu AST. Procentul de creștere a aminotransferazelor poate uneori ajuta în diferențierea preceselor hepatocelulare și colestatice. În timp ce valori ale ALT și AST mai mari de opt ori decât normalul pot fi întâlnite în procese hepatocelulare și colestatice, valori de 25 de ori mai mari decât normalul se întâlnesc în primul rând în afecțiuni hepatocelulare acute. Pacienții cu icter cauzat de ciroză pot avea valori normale sau ușor crescute ale aminotransferazelor.

Atunci când medicul determină că pacientul are o afecțiune hepatocelulară, testele adecvate pentru hepatita virală includ anticorpii IgM pentru hepatita A, antigenul de suprafață, anticorpii core IgM pentru hepatita B și testul ARN viral pentru hepatita C. Pot trece mai multe săptămâni până când anticorpii pentru hepatita C să devină detectabili, ceea ce face ca acest test să nu fie de încredere dacă se suspectează hepatita C. În funcție de circumstanțe, teste pentru hepatita D și E, virusul Epstein-Barr (EBV) și citomegalovirus (CMV) pot fi indicate. Ceruloplasmina este testul de screening pentru boala Wilson. Testele pentru hepatitele autoimune includ de obicei anticorpi antinucleari și determinări ale imunoglobulinelor specifice.

Leziunile hepatocelulare induse de medicamente pot fi clasificate ca predictibile sau nepredictibile. Reacțiile medicamentoase predictibile sunt dependente de doză și afectează toți pacienții care ingerează o doză toxică a medicamentului în cauză. Exemplul clasic este hepatotoxicitatea acetaminofenului. Reacțiile medicamentoase nepredictibile sau idiosincrazice nu sunt dependente de doză și apar la un număr mic de pacienți. Multe medicamente pot determina leziuni hepatice idiosincrazice. Toxinele din mediu sunt, de asemenea, o cauză importantă a leziunilor hepatocelulare. Exemplele includ substanțe chimice industriale precum clorura de vinil, preparatele pe bază de plante ce conțin alcaloizi pirolizidinici (ceai de arbust Jamaica) și Kava Kava, precum și ciuperci *Amanita phalloides* sau *A. verna* ce conțin amatoxine foarte hepatotoxice.

TABEL

AFECȚIUNI HEPATOCELULARE CARE PRODUC ICTER

Hepatite virale
Hepatita A, B, C, D și E
Virus Epstein-Barr
Citomegalovirus
Herpes simplex
Alcool
Toxicitate medicamentoasă
Predictibilă, dependentă de doză (de ex., acetaminofen)
Nepredictibilă, idiosincrazică (de ex., izoniazidă)
Toxine din mediu
Clorură de vinil
Ceai de arbust de Jamaica – alcaloizi pirolizidinici
Kava Kava
Ciuperci sălbatice – *Amanita phalloides* sau *A. verna*
Boala Wilson
Hepatite autoimune

Afecțiuni colestatice Când rezultatele testelor hepatice sugerează o afecțiune colestatică, următorul pas este să se determine dacă este o colestază intra- sau extrahepatică (Fig. 8-1). Diferențierea între colestaza intrahepatică și cea extrahepatică poate fi dificilă. Adeseori, anamneza, examenul fizic și testele de laborator nu sunt de ajutor. Următorul test potrivit este ecografia deoarece este ieftină, nu expune pacientul la radiații ionizante și poate detecta cu un grad mare de sensibilitate și specificitate dilatarea canalelor biliare intra- și extrahepatic. Absența dilatării biliare sugerează colestază intrahepatică pe când prezența dilatației biliare indică o colestază extrahepatică. Rezultate fals negative apar la pacienții cu obstrucție parțială a ductului biliar comun sau la cei cu ciroză sau colangită sclerozantă primară (PSC) unde cicatricile împiedică dilatarea ductelor intrahepatice.

Deși ecografia poate indica o colestază extrahepatică, ea identifică rareori locul sau cauza obstrucției. Ductul biliar comun distal este o zonă deosebit de dificil de examinat ecografic din cauza suprapunerii de gaze intestinale. Următoarele teste adecvate includ CT, colangiografia prin rezonanță magnetică (MRCP) și colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP). Scanările CT și MRCP sunt mai bune decât ecografia pentru a evalua capul pancreasului și pentru a identifica o coledocolitiază în ductul biliar comun distal, în special atunci când acesta nu este dilatat. ERCP este „standardul de aur" pentru identificarea coledocolitiazei. Se efectuează prin introducerea orală a unui endoscop special cu vedere laterală până în duoden. Se vizualizează ampula lui Vater și se introduce un cateter prin ampulă. Injectarea unei substanțe de contrast permite vizualizarea ductului biliar comun și a celui pancreatic. Dincolo de capacitatea diagnostică, ERCP permite intervenții terapeutice precum înlăturarea calculilor din ductul biliar comun și plasarea stenturilor. La pacienții la care ERCP nu are succes și unde există probabilitate mare a necesității intervenției terapeutice, colangiografia transhepatică poate oferi aceleași informații și poate permite intervenția. MRCP a înlocuit

Scanned with OKEN Scanner

ERCP ca test inițial de diagnostic în cazurile în care nevoia de intervenție este considerată scăzută.

La pacienții cu o evidentă colestază intrahepatică, diagnosticul se realizează adesea prin teste serologice în combinație cu biopsia hepatică transcutanată. Lista cu posibile cauze de colestază intrahepatică este lungă și variată (**Tabel 8-3**). Un număr de afecțiuni care determină frecvent leziuni hepatocelulare pot prezenta totodată și variantă colestatică. Ambele hepatite B și C pot cauza hepatită colestatică (hepatită colestatică fibrozantă). Această variantă a bolii a fost raportată la pacienții care au fost supuși unui transplant de organ. Hepatita A, hepatita alcoolică, infecția cu EBV și CMV pot, de asemenea, determina afectarea colestatică a ficatului.

Medicamentele pot determina colestază intrahepatică, o variantă a hepatitei indusă medicamentos. Colestaza indusă medicamentos este de obicei reversibilă după eliminarea medicamentului cauzator, deși poate dura câteva luni până la rezolvarea colestazei. Medicamentele cel mai frecvent asociate cu colestaza sunt steroizii anabolici și contraceptivele. Hepatita colestatică a fost raportată pentru clorpromazină, imipramină, tolbutamidă, sulindac, cimetidină și eritromicină. Apare și la pacienții la care se administrează trimetoprim, sulfametoxazol și antibiotice penicilinice precum ampicilina, dicloxacilina și acidul clavulanic. Rareori, colestaza poate fi cronică și se poate asocia cu fibroza progresivă în ciuda întreruperii medicamentului. Colestaza cronică a fost asociată cu clorpromazina și proclorperazina.

Ciroza biliară primitivă este o afecțiune autoimună, predominant a femeilor de vârstă mijlocie, la care se observă o distrugere progresivă a ductelor biliare interlobulare. Diagnosticul este sugerat de prezența anticorpilor antimitocondriali la 95% dintre pacienți. *Colangita sclerozantă primitivă* este caracterizată de distrugerea și fibroza ductelor biliare mari. Boala poate afecta numai ductele intrahepatice și se poate prezenta ca o colestază intrahepatică. Totuși, la 95% dintre pacienții cu PSC, sunt implicate ductele intra- și extrahepatice. Diagnosticul PSC se face prin teste imagistice ale ductelor biliare. Constatările patognomonice sunt stricturile multiple ale ductelor biliare cu dilatații proximale ale stricturilor. Aproximativ 75% dintre pacienții cu PSC au boală inflamatorie intestinală.

Sindromul ductului biliar dispărut și *ductopenia biliară a adultului* sunt afecțiuni rare în care apare un număr scăzut de ducte biliare observate la biopsia hepatică. Imaginea histologică este similară cu cea întâlnită în ciroza biliară primitivă. Acest tablou apare la pacienții care dezvoltă reject cronic după transplantul de ficat și la cei cu boală grefă-contra-gazdă după transplantul de măduvă hematogenă. Sindromul ductului biliar dispărut apare, de asemenea, în cazuri rare de sarcoidoză, la pacienții care iau anumite medicamente precum clorpromazină și idiopatic.

Există și forme familiale de colestază intrahepatică. Sindroamele de colestază intrahepatică familială includ

TABEL 8-3

AFECȚIUNI COLESTATICE CARE PRODUC ICTER

I. Intrahepatice
- A. Hepatite virale
  1. Hepatite colestatice fibrozante – hepatita B și C
  2. Hepatita A, virus Epstein-Barr, citomegalovirus
- B. Hepatita alcoolică
- C. Toxicitate medicamentoasă
  1. Colestaza pură – steroizi anabolici și contraceptive
  2. Hepatita colestatică – clorpromazină, eritromicină estolat
  3. Colestaza cronică – clorpromazină și proclorperazină
- D. Ciroza biliară primară
- E. Colangita sclerozantă primară
- F. Sindromul ductului biliar dispărut
  1. Rejectul cronic al transplantului de ficat
  2. Sarcoidoza
  3. Medicamente
- G. Ereditare
  1. Colestaza intrahepatică familială progresivă
  2. Colestaza recurentă benignă
- H. Colestaza din sarcină
- I. Nutriție parenterală totală
- J. Sepsis nonhepatobiliar
- K. Colestaza benignă postoperatorie
- L. Sindrom paraneoplazic
- M. Boala veno-ocluzivă
- N. Boala grefă-contra-gazdă
- O. Boli infiltrative
  1. TBC
  2. Limfom
  3. Amiloid
- P. Infecții
  1. Malaria
  2. Leptospiroza

II. Extrahepatice
- A. Neoplazii
  1. Colangiocarcinom
  2. Cancer pancreatic
  3. Cancer al veziculei biliare
  4. Cancer ampular
  5. Neoplazii ce implică ganglionii limfatici ai venei porte hepatice
- B. Benigne
  1. Coledocolitiaza
  2. Stricturi biliare postoperatorii
  3. Colangita sclerozantă primară
  4. Pancreatita cronică
  5. Colangiopatia din SIDA
  6. Sindrom Mirizzi
  7. Boli parazitare (ascaridioza)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

colestaza intrahepatică familială progresivă (PFIC), *tipurile 1-3*, și *colestaza recurentă benignă* (BRC). PFIC 1 și BRC sunt boli autosomal recesive ce rezultă din mutația genei *ATP8B1*, care codifică o proteină din subfamilia ATPazei de tip P; funcția acestei proteine rămâne puțin cunoscută. În timp ce PFIC1 este o afecțiune progresivă ce se manifestă în copilărie, BRC apare mai târziu decât PFIC1 și se prezintă prin episoade recurente de icter și prurit; episoadele sunt autolimitante, dar pot fi debilitante. PFIC2 este determinată de o mutație a genei *ABCB11*, ce codifică pompa biliară de export a sării, și PFIC3 este cauzată de o mutație a P-glicoproteinei 3 multidrog rezistentă. *Colestaza din sarcină* apare în trimestrele doi și trei și dispare după naștere. Cauza sa este necunoscută, dar afecțiunea este probabil moștenită, iar colestaza poate fi determinată de administrarea de estrogen.

Alte cauze de colestază intrahepatică includ nutriția totală parenterală (TPN), sepsisul nonhepatobiliar, colestaza benignă postoperatorie și sindromul paraneoplazic asociat cu un număr diferit de neoplazii, inclusiv boala Hodgkin, cancerul tiroidian medular, cancerul renal, sarcomul renal, limfomul celulelor T, cancerul de prostată și câteva malignități gastrointestinale. Termenul de *sindrom Stauffer* este folosit pentru colestaza intrahepatică asociată cancerului renal. La pacienții din unitățile de terapie intensivă la care apare colestaza, principalele cauze ce trebuie luate în considerare ar fi sepsisul, șocul hepatic și icterul TPN. Icterul care apare după transplantul de măduvă hematogenă este de obicei cauzat de boala veno-ocluzivă sau boala grefă-contra-gazdă.

Icterul asociat disfuncției hepatice poate să apară în cazurile severe de infestație cu *Plasmodium falciparum*. Icterul din aceste cazuri este o combinație dintre hiperbilirubinemia directă dată de hemoliză și icterul colestatic și hepatocelular. În aceste cazuri, atunci când icterul este însoțit de encefalopatie și insuficiență renală, rezultatele sunt dezamăgitoare. Boala Weil, o formă severă de leptospiroză, se prezintă cu icter și insuficiență renală, febră, cefalee și dureri musculare.

Cauzele *colestazei extrahepatice* se împart în maligne și benigne (Tabel 8-3). Cauzele maligne includ carcinomul pancreatic, al veziculei biliare, ampular și colangiocarcinomul. Formele avansate sunt frecvent asociate cu PSC și sunt deosebit de greu de diagnosticat deoarece prezentarea este aproape la fel ca cea din PSC. Tumorile pancreatice și cele ale veziculei biliare, precum și colangiocarcinoamele, sunt rar rezecabile și au un prognostic rezervat. Carcinomul ampular are cea mai ridicată rată de vindecare chirurgicală dintre toate tumorile care se prezintă cu icter nedureros. Limfadenopatia din hil apărută din cauza metastazelor din alte tipuri de cancere poate provoca obstrucția tractului biliar extrahepatic.

Coledocolitiaza este cauza cea mai frecventă a colestazei extrahepatice. Prezentarea clinică poate varia de la disconfort ușor în cadranul superior drept cu o creștere minimă a enzimelor până la colangită cu icter, sepsis și șoc vascular. PSC poate să apară atunci când există clinic importante stricturi limitate la tractul biliar extrahepatic. În cazurile cu strictură predominantă, pacienții pot fi tratați printr-o serie de dilatații endoscopice. Pancreatita cronică arareori determină stricturi ale ductului biliar comun distal care trece peste capul pancreasului. Colangiopatia din SIDA este o afecțiune cauzată de obicei de infecția epiteliului ductal biliar cu CMV sau criptosporidia și care are o prezentare colangiografică asemănătoare celei din PSC. Acești pacienți au niveluri foarte mari ale fosfatazei alcaline (în medie, 800 UI/L), dar bilirubina este adesea aproape normală. De obicei, acești pacienți nu prezintă icter.

REZUMAT

Scopul acestui capitol nu este de a oferi o recenzie enciclopedică a tuturor afecțiunilor care pot cauza icter. Mai degrabă, intenția este de a oferi un cadru de lucru care să ajute medicul să evalueze pacientul cu icter într-un mod logic (Fig. 8-1).

Simplificat, primul pas este obținerea testelor sangvine care să determine dacă pacientul are un nivel crescut izolat al bilirubinei serice. Dacă da, creșterea bilirubinei este cauzată de fracția conjugată sau neconjugată? Dacă hiperbilirubinemia este însoțită de modificări ale altor teste hepatice, este vorba de o afecțiune hepatocelulară sau colestatică? Dacă este colestatică este intra- sau extrahepatică? La toate aceste întrbări se poate răspunde printr-un istoric medical și un examen fizic minuțioase și prin interpretarea testelor de laborator și radiologice.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 9

DISTENSIA ABDOMINALĂ ȘI ASCITA

Kathleen E. Corey ■ Lawrence S. Friedman

DISTENSIA ABDOMINALĂ

Distensia abdominală (mărirea în volum a abdomenului) este o manifestare a numeroase boli. Pacienții se pot plânge de balonare sau de plenitudine abdominală și pot observa creșterea circumferinței abdominale prin creșterea mărimii hainelor sau a curelei. Disconfortul abdominal este mai frecvent raportat decât durerea, care este mai puțin întâlnită. Când durerea abdominală însoțește creșterea în volum a abdomenului, acest lucru este frecvent rezultatul unei infecții intraabdominale, a peritonitei sau a pancreatitei. Pacienții cu distensie abdominală determinată de ascită (lichid în abdomen) pot raporta debutul unei hernii inghinale sau ombilicale. Dispneea poate rezulta din presiunea asupra diafragmului, precum și din incapacitatea de expansiune completă a plămânilor.

Cauzele creșterii în volum a abdomenului pot fi reținute ușor prin cei șase F: *f*latus (meteorism), *f*at (grăsime), *f*luid (lichid), *f*ăt (sarcină), *f*ecale sau „creștere fatală" (de obicei, o masă abdominală).

METEORISMUL

Creșterea în volum a abdomenului poate fi rezultatul creșterii cantității de gaze intestinale. Normal, intestinul subțire conține aproximativ 200 mL de gaz format din azot, oxigen, dioxid de carbon, hidrogen și metan. Azotul și oxigenul sunt consumate (resorbite), în timp ce dioxidul de carbon, hidrogenul și metanul sunt produse intraluminal prin fermentația bacteriană. Creșterea gazelor intestinale poate să apară în anumite condiții. Aerofagia, înghițirea aerului, poate duce la o creștere a cantității de oxigen și azot din intestinul subțire și la o creștere în volum a abdomenului. Aerofagia apare de obicei odată cu înghițirea alimentelor, mestecatul gumei, fumatul sau ca răspuns la anxietate, ceea ce duce la eructații repetate. În unele cazuri, creșterea cantității de gaze intestinale rezultă din metabolizarea bacteriană a excesului de substanțe fermentabile precum lactoza și alte oligozaharide, producându-se hidrogen, dioxid de carbon sau metan. În multe cazuri, nu poate fi determinată cauza precisă a distensiei abdominale. La unele persoane, în particular la cei cu sindrom de intestin iritabil și balonare, senzația subiectivă a presiunii abdominale este atribuită mai degrabă tranzitului intestinal insuficient al gazelor decât creșterii în volum a gazelor. Distensia abdominală, o creștere obiectivă a circumferinței, este rezultatul lipsei de coordonare între contracția diafragmului și relaxarea peretelui anterior abdominal ca răspuns la creșterea încărcării de volum intraabdominal. Ocazional, accentuarea lordozei lombare poate fi o cauză de distensie abdominală aparentă.

OBEZITATEA

Câștigul în greutate cu o creștere a grăsimii abdominale poate duce la o creștere a circumferinței abdominale și poate fi percepută ca o creștere în volum a abdomenului. Obezitatea abdominală poate fi rezultatul unui dezechilibru dintre caloriile ingerate și energia consumată asociată unei diete sărace și unui stil de viață sedentar, dar poate fi de asemenea și o manifestare a unor boli precum sindromul Cushing. Excesul de grăsime abdominală a fost asociat cu o creștere a riscului de rezistență la insulină și cu boli cardiovasculare.

EXCESUL DE LICHID

Lichidul din cavitatea abdominală sau ascita determină adesea distensie abdominală și este discutată în detaliu mai târziu în acest capitol.

SARCINA

Sarcina determină creșterea circumferinței abdominale. În mod normal, o creștere în dimensiuni a abdomenului este observată începând cu săptămânile 12 până la 14 de gestație, atunci când uterul ajunge din pelvis în abdomen. Distensia abdominală poate fi observată înainte de acest moment ca rezultat al retenției de lichid și al relaxării musculaturii abdominale.

Scanned with OKEN Scanner

MATERIILE FECALE

Mărirea în cantitate a materiilor fecale în colon, la debutul constipației severe sau în obstrucția intestinală, duce, de asemenea, la creșterea circumferinței abdominale. Aceste afecțiuni sunt de multe ori însoțite de dureri abdominale, greață și vărsături și pot fi diagnosticate prin teste imagistice.

CREȘTERI FATALE

O masă abdominală poate duce la umflarea abdomenului. Mărirea organelor intraabdominale, în special a ficatului (hepatomegalie) sau a splinei (splenomegalie) sau un anevrism aortic abdominal poate duce la distensie abdominală. Distensia vezicii urinare, de asemenea, poate duce la umflarea abdomenului. În plus, bolile maligne, abcesele sau chisturile pot crește până la dimensiuni care duc la creșterea circumferinței abdominale.

ANAMNEZA ȘI EXAMENUL FIZIC

Determinarea etiologiei creșterii în volum a abdomenului începe cu obținerea anamnezei și cu un examen fizic. Pacienții trebuie întrebați despre simptome sugestive de neoplazie, incluzând scădere în greutate, transpirații nocturne și anorexie. Incapacitatea de a elimina materiile fecale sau gaze alături de greață sau vărsături sugerează obstrucție intestinală, constipație severă sau ileus (lipsa peristaltismului). Accentuarea eructațiilor și a flatulenței poate să orienteze către aerofagie sau către creșterea producției intestinale de gaze. Pacienții ar trebui întrebați despre factorii de risc sau simptomele unei boli hepatice cronice precum consumul excesiv de alcool sau icter, ceea ce poate sugera ascită. De asemenea, pacienții ar trebui întrebați despre alte simptome sau afecțiuni medicale, inclusiv insuficiență cardiacă și tuberculoză, care pot determina ascită.

Examenul fizic ar trebui să evalueze semnele unor boli sistemice. Prezența adenopatiilor, în special a celei supraclaviculare (nodulul lui Virchow), sugerează metastaze maligne abdominale. Trebuie acordată atenție și în timpul examinării cardiace pentru a evalua o creștere a presiunii venoase jugulare (JVP), semnul Kussmaul (creșterea presiunii venoase jugulare în timpul inspirului), o frecătură pericardică ce poate fi observată în insuficiența cardiacă sau în pericardita constrictivă, precum și un suflu de insuficiență tricuspidiană. Angioamele în formă de păianjen, eritemul palmar, dilatarea venelor superficiale periombilicale (capul de meduză) și ginecomastia sugerează o boală hepatică cronică.

Examinarea abdomenului trebuie să înceapă cu inspecția pentru prezența de distensii inegale sau a unor formațiuni evidente. Auscultația ar trebui să urmeze. Absența zgomotelor intestinale sau prezența unor zgomote intestinale ascuțite localizate orientează spre ileus sau obstrucție intestinală. Un suflu venos ombilical poate sugera prezența hipertensiunii portale, iar un zgomot aspru la nivel hepatic este rar auzit la pacienții cu carcinom hepatocelular sau cu hepatită alcoolică. Creșterea în volum a abdomenului determinată de gazele intestinale poate fi diferențiată de creșterea determinată de lichide sau de o formațiune solidă prin percuție, un abdomen plin de aer este hipersonor pe când un abdomen ce conține lichid sau o formațiune solidă prezintă matitate la percuție. Absența matității abdominale nu exclude totuși ascita deoarece este necesar un minim de 1 500 mL de lichid pentru detectarea ascitei la examenul fizic. La final, abdomenul ar trebui palpat pentru a se putea evalua sensibilitatea, formațiunile tumorale, mărirea de volum a splinei sau a ficatului sau prezența ficatului nodular ce poate sugera ciroză sau neoplazie. Palparea ușoară a ficatului poate detecta pulsații ce sugerează un flux vascular retrograd de la inimă la pacienții cu insuficiență cardiacă a inimii drepte, în particular în insuficiența tricuspidiană.

EVALUAREA IMAGISTICĂ ȘI DE LABORATOR

Radiografiile abdominale pot fi folosite pentru a detecta buclele intestinale dilatate sugerând obstrucție intestinală sau ileus. O ecografie abdominală poate detecta mai puțin de 100 mL de lichid de ascită, hepatosplenomegalia, un ficat nodular sau o tumoră. Ecografia este adesea inadecvată pentru a detecta o limfoadenopatie retroperitoneală sau o leziune pancreatică din cauza interpunerii gazelor intestinale. Dacă sunt suspectate afecțiuni maligne sau boli pancreatice, poate fi efectuată CT. De asemenea, CT poate detecta

FIGURA 9-1
CT al unui pacient cu ciroză, ficat nodular (*săgeata albă*), **splenomegalie** (*săgeata galbenă*) **și ascită** (*vârfuri de săgeți*).

modificările asociate cu ciroza avansată și hipertensiunea portală (Fig. 9-1).

Evaluarea de laborator ar trebui să includă testele biochimice hepatice, un nivel al albuminei serice, un timp de protrombină (IRN – *International Normalized Ratio*) pentru evaluarea funcției hepatice și o hemoleucogramă completă pentru a evalua prezența citopeniei, care poate apărea în hipertensiunea portală, sau leucocitoza, anemia și trombocitoza, care pot fi rezultatul unei infecții sistemice. Valorile amilazei și ale lipazei serice trebuie verificate pentru a evalua pacientul pentru pancreatită acută. Cuantificarea proteinelor urinare este indicată atunci când sindromul nefrotic, care poate determina ascita, este suspectat.

În anumite cazuri, măsurarea gradientului de presiune venoasă hepatică (presiunea din ficat dintre venele portale și hepatice) se face prin canularea venei hepatice pentru a confirma că ascita este determinată de ciroză (vezi Cap. 42). În unele cazuri, o biopsie hepatică poate fi necesară pentru a confirma ciroza.

ASCITA

PATOGENEZA ÎN CIROZĂ

Ascita la pacienții cu ciroză este rezultatul hipertensiunii portale și al retenției renale saline și de apă. Hipertensiunea portală semnifică creșterea de presiune din interiorul venei porte. Conform legii lui Ohm, presiunea este produsul dintre rezistență și debit. Creșterea rezistenței hepatice apare prin mai multe mecanisme. În primul rând, dezvoltarea fibrozei hepatice, care definește ciroza, alterează arhitectura normală a sinusoidelor hepatice și împiedică fluxul normal al sângelui prin ficat. În al doilea rând, activarea celulelor hepatice stelate, care mediază fibrogeneza, duce la contracția musculaturii netede și la fibroză. În cele din urmă, ciroza este asociată cu o scădere a producției sintetazei endoteliale a oxidului nitric (eNOS), ceea ce duce la scăderea producției de oxid nitric și la creșterea vasoconstricției intrahepatice.

Dezvoltarea cirozei este, de asemenea, asociată cu niveluri circulante crescute, sistemice, de oxid nitric (contrar scăderii observate intrahepatic), precum și cu valori crescute ale factorului de creștere a endoteliului vascular și ale factorului de necroză tumorală, ceea ce duce la vasodilatație arterială splanhnică. Vasodilatația circulației splanhnice determină o stagnare a sângelui și o scădere a volumului efectiv circulant, percepută de rinichi ca hipovolemie. Vasoconstricția compensatorie prin eliberarea de hormon antidiuretic apare și determină astfel retenția de apă liberă și activarea sistemul nervos simpatic și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, ceea ce duce în schimb la retenția renală de sodiu și apă.

PATOGENEZA ÎN ABSENȚA CIROZEI

Ascita în absența cirozei este în general cauzată de carcinomatoza peritoneală, infecția peritoneală sau boala

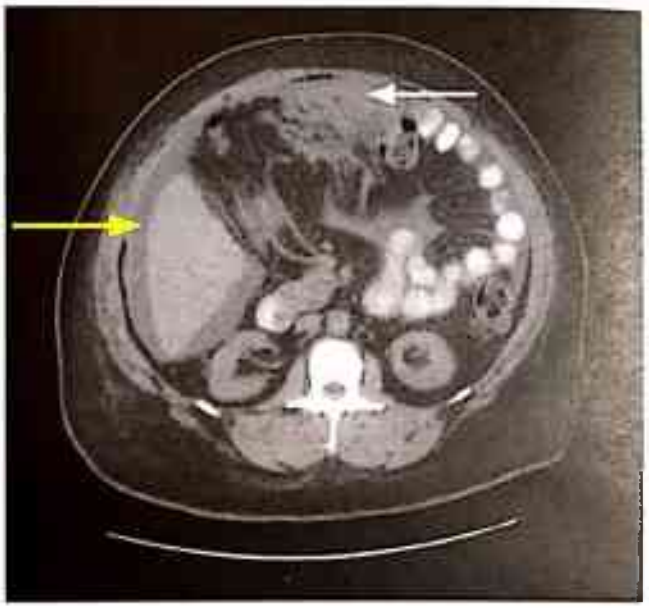


FIGURA 9-2
CT al unui pacient cu carcinomatoză peritoneală (săgeată albă) **și ascită** (săgeată galbenă).

pancreatică. Carcinomatoza peritoneală poate rezulta din tumori maligne peritoneale primare, precum mezoteliomul sau sarcomul, din tumori maligne abdominale, precum adenocarcinomul gastric sau de colon, din metastaze ale carcinomului de sân sau pulmonar sau din melanom (Fig. 9-2). Celulele tumorale ce căptușesc peritoneul produc un lichid bogat în proteine care contribuie la dezvoltarea ascitei. Fluidul din spațiul extracelular este atras în peritoneu, contribuind în continuare la dezvoltarea ascitei. Peritonita tuberculoasă provoacă ascită printr-un mecanism similar; granuloamele tuberculoase dezvoltate pe peritoneu elimină un fluid proteic. Ascita pancreatică rezultă din trecerea enzimelor pancreatice în peritoneu.

CAUZE

Ciroza determină 84% dintre cazurile de ascită. Ascita cardiacă, carcinomatoza peritoneală și ascitele „mixte" produse de ciroză și o boală secundară reprezintă 10 până la 15% dintre cazuri. Cauze mai puțin comune de ascită includ metastaze hepatice masive, infecții (tuberculoză, *Chlamydia*), pancreatită și boală renală (sindrom nefrotic). Cauze rare de ascită includ hipotiroidismul și febra mediteraneeană familială.

EVALUARE

Odată ce prezența ascitei a fost confirmată, etiologia ascitei este determinată prin paracenteză. Paracenteza este o procedură realizată la patul bolnavului: se introduce transcutanat un ac sau un cateter mic pentru a extrage lichidul de ascită din peritoneu. Cadranele inferioare sunt cele mai frecvente locuri pentru paracenteză. Uneori, este utilizată o

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

abordare infraombilicală. Cadranul inferior stâng este preferat datorită unei mai mari adâncimi a ascitei și a unui perete abdominal mai subțire. Paracenteza este o procedură sigură chiar și la pacienții cu coagulopatii; complicațiile care includ hematoame ale peretelui abdominal, hipotensiune, sindrom hepatorenal și infecție sunt rare.

După extragerea lichidului de ascită, aspectul său brut trebuie să fie examinat. Lichidul tulbure poate proveni de la o infecție sau din celule tumorale din fluid. Lichidul alb, lăptos indică un nivel al trigliceridelor > 200 mg/dL (și adesea > 1 000 mg/dL), care este semnul distinctiv al *ascitei chiloase*. Ascita chiloasă este cauzată de tulburări limfatice care pot să apară în traumatisme, ciroză, tumori, tuberculoză sau în anumite anomalii congenitale. Lichidul maro închis poate arăta o concentrație mare a bilirubinei și indică perforație a tractului biliar. Lichidul negru poate indica prezența necrozei pancreatice sau a melanomului metastatic.

Lichidul de ascită trebuie să fie trimis la laborator pentru măsurarea nivelurilor de albumină și de proteine totale, celularității și, în cazul în care infecția este suspectată, pentru colorația Gram și cultură, cu inocularea lichidului în recipiente de hemocultură încă de la patul pacientului pentru a maximiza randamentul. În plus, valorile albuminei serice trebuie măsurate simultan pentru a permite calcularea *raportului albumină serică/albumină din lichidul de ascită* (SAAG).

SAAG este util pentru diferențierea ascitei cauzate de hipertensiunea portală de ascita nonportală (**Fig. 9-3**). SAAG reflectă presiunea din sinusoidele hepatice și se corelează cu gradientul de presiune venoasă hepatică. SAAG este calculat prin scăderea albuminei din lichidul de ascită din albumina serică și nu se schimbă cu diureza. SAAG ≥ 1,1 g/dL arată prezența hipertensiunii portale și indică faptul că ascita este cauzată de presiunea crescută în sinusoidele hepatice. Potrivit legii lui Starling, un SAAG mare indică faptul că presiunea oncotică contrabalansează presiunea portală. Cauze posibile includ ciroza, ascita cardiacă, sindromul de obstrucție sinusoidală (boala veno-ocluzivă), metastaze hepatice masive sau tromboza venoasă hepatică (sindromul Budd-Chiari). Un SAAG < 1,1 g/dL indică faptul că ascita nu este legată de hipertensiunea portală precum în peritonita tuberculoasă, carcinomatoza peritoneală sau ascita pancreatică.

Pentru un SAAG mare (≥ 1,1) din ascită, nivelul de proteine din lichidul de ascită poate oferi indicii suplimentare la etiologie (vezi Fig. 9-3). Un nivel de proteine din lichidul de ascită ≥ 2,5 g/dL indică faptul că sinusoidele hepatice sunt normale și permite trecerea proteinelor în lichidul de ascită, așa cum se întâmplă în ascita cardiacă, sindromul de obstrucție sinusoidală sau la debutul sindromului Budd-Chiari. Un nivel de proteine din lichidul de ascită < 2,5 g/dL indică faptul că sinusoidele hepatice au fost deteriorate și cicatrizate și nu mai permit trecerea proteinelor, așa cum se întâmplă în ciroză, în evoluția sindromului Budd-Chiari sau în metastazele hepatice masive. Peptidul natriuretic cerebral sau de tip B (BNP) este un hormon natriuretic eliberat de mușchiul cardiac ca rezultat al creșterii volumului și al întinderii peretelui ventricular. Valorile ridicate de BNP în ser apar în insuficiența cardiacă și pot fi utile în identificarea insuficienței cardiace congestive drept cauză a unui SAAG mare din ascită.

Teste suplimentare sunt indicate doar în circumstanțe clinice specifice. Când este suspectată peritonita secundară rezultată în urma perforării unui viscer tubular, pot fi investigate glucoza și lactat-dehidrogenaza (LDH) din lichidul de ascită. Spre deosebire de peritonita bacteriană „spontană" (SBP), care ar putea complica ascita cirotică, peritonita secundară este sugerată de un nivel de glucoză în lichidul de ascită < 50 mg/dL, un LDH din lichidul de ascită mai mare decât nivelul seric LDH și mai mulți patogeni în culturile din fluidul ascitic. Când este suspectată ascita pancreatică, ar trebui măsurată amilaza din lichidul ascitic, care este de obicei > 1 000 mg/dL. Citologia poate fi utilă în diagnosticul carcinomatozei peritoneale. Ar trebui obținută o cantitate de cel puțin 50 mL de lichid și trimisă pentru prelucrare imediată. Peritonita tuberculoasă poate fi dificil de diagnosticat prin paracenteză. O colorație a bacililor acido-rezistenți are o sensibilitate de doar 0 până la 3%, iar cultura crește sensibilitatea diagnosticului până la 35-50%. La pacienții fără

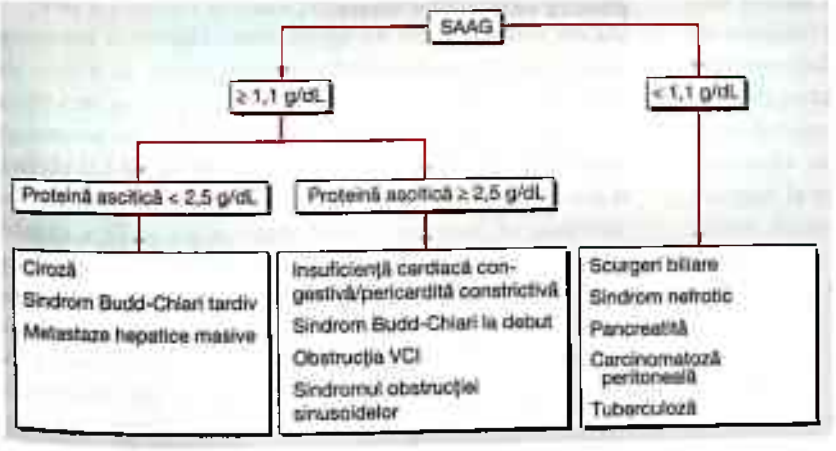


FIGURA 9-3
Algoritmul de diagnostic al ascitelor în funcție de raportul albumină serică/albumină ascitică (SAAG). VCI, vena cavă inferioară.

ciroză, un nivel crescut al adenozin diaminazei în lichidul ascitic are o sensibilitate de peste 90% când o valoare între 30 și 45 U/L este utilizată. Atunci când cauza ascitei este incertă, standardul de aur rămâne laparotomia sau laparoscopia cu biopsie peritoneală pentru histologie și cultură.

TRATAMENT Ascită

Tratamentul inițial al ascitei din ciroză este restricția aportului de sodiu la 2 g/zi. Când restricția de sodiu singură este insuficientă pentru a controla ascita, sunt folosite diureticele orale, de obicei, combinația de spironolactonă și furosemid. Spironolactona este un antagonist de aldosteron care inhibă resorbția Na^+ în tubul contort distal al rinichiului. Utilizarea spironolactonei poate fi limitată de hiponatremie, hiperpotasemie și ginecomastie dureroasă. În cazul în care ginecomastia este supărătoare, amiloridul, 5-40 mg/zi, poate înlocui spironolactona. Furosemidul este un diuretic de ansă care, în general, se combină cu spironolactonă într-un raport de 40:100; dozele zilnice maxime de spironolactonă și furosemid sunt, în general, de 400 mg și, respectiv, 160 mg.

Ascita cirotică refractară este definită de persistența ascitei în ciuda restricției de sodiu și a maximului de utilizare a diureticului (sau maximul tolerat). Ascita refractară poate fi gestionată prin paracenteze seriate în volum mare (LVP) sau printr-un șunt peritoneal intrahepatic peritoneal (TIPS), un șunt portosistemic plasat radiologic pentru a decomprima sinusoidele hepatice. TIPS este superior LVP în reducerea reacumulării lichidului de ascită, dar este asociat cu o frecvență crescută a encefalopatiei hepatice fără nicio diferență în ratele de mortalitate.

Ascita malignă nu răspunde la restricția de sodiu sau la diuretice. Pacienții trebuie supuși unor proceduri repetate de LVP, plasarea unui cateter de drenaj transcutanat sau, rareori, crearea unui șunt peritonealo-venos (un șunt din cavitatea abdominală la vena cavă).

Ascita cauzată de peritonita tuberculoasă este tratată cu terapia standard antituberculoasă. Ascita necirotică de alte cauze este tratată prin corecția afecțiunii determinante.

COMPLICAȚII

Peritonita bacteriană spontană (SBP) este o complicație comună și potențial letală a ascitei cirotice. SBP, de asemenea, poate complica uneori și ascita cauzată de sindromul nefrotic, insuficiența cardiacă, hepatita acută și insuficiența hepatică acută, dar este rară în ascita malignă. Pacienții cu SBP prezintă în general o creștere a circumferinței abdominale; totuși, sensibilitate abdominală se întâlnește la doar 40% dintre pacienți, iar sensibilitatea la destindere este rară. Pacienții pot prezenta febră, greață, vărsături sau un debut nou sau o exacerbare a unei encefalopatii hepatice preexistente.

SBP este caracterizată de un număr al neutrofilelor polimorfonucleare (PMN) de $\geq 250/mm^3$ în lichidul de ascită. Culturile din lichidul de ascită arată în mod tipic un singur patogen bacterian. Prezența mai multor agenți patogeni în cadrul unui număr crescut al PMN sugerează peritonită secundară rupturii unui viscer sau a unui abces. Prezența mai multor patogeni fără un număr crescut de PMN sugerează perforația intestinală cu un ac de paracenteză. SBP este, în general, cauzată de bacteriile enterice care au trecut printr-un perete edematos colonic. Cei mai frecvenți patogeni sunt bacilii Gram-negativi, inclusiv *Escherichia coli* și *Klebsiella*, precum și streptococii și enterococii.

Tratamentul SBP cu un antibiotic precum cefotaxim intravenos este eficient împotriva aerobilor Gram-negativi și Gram-pozitivi. Cinci zile de tratament sunt suficiente dacă starea pacientului se îmbunătățește clinic.

Pacienții cirotici cu antecedente de SBP, o concentrație totală de proteine din lichidul de ascită < 1 g/dL sau cu o sângerare gastrointestinală activă trebuie să primească antibiotice profilactice pentru a preveni SBP; de obicei, este folosită norfloxacina, administrată oral. Diureza crește activitatea opsoninelor proteice din fluidul ascitic și poate reduce riscul de SBP.

Hidrotoraxul hepatic apare atunci când ascita, adesea cauzată de ciroză, migrează prin hiatusurile diafragmului în spațiul pleural și poate duce la dificultăți de respirație, hipoxie și infecție. Tratamentul este similar cu cel al ascitei cirotice și include restricție de sodiu, diuretice și, dacă este necesar, toracocenteză sau plasarea de TIPS. Trebuie evitată plasarea unui cateter toracic.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 10

SCĂDEREA INVOLUNTARĂ ÎN GREUTATE

Russell G. Robertson ■ J. Larry Jameson

Scăderea involuntară în greutate este frecvent insidioasă și poate avea implicații importante, fiind frecvent un predictor al unor boli grave. Clinic, pierderea importantă în greutate este definită ca o pierdere a 4,5 kg sau > 5% din greutatea corporală într-o perioadă de 6-12 luni. Scăderea involuntară în greutate apare la 8% dintre pacienții adulți din ambulatoriu și la 27% dintre persoanele fragile cu vârsta ≥ 65 de ani. La aproximativ un sfert dintre pacienți nu se identifică nicio cauză în pofida investigațiilor ample. În schimb, până la jumătate dintre pacienții care pretind că au scăzut în greutate nu au dovezi documentate ale pierderii în greutate. Persoanele care au cauze necunoscute ale scăderii în greutate au în general un prognostic mai bun decât cele care au cauze cunoscute, în special când cauza este neoplazia. Pierderea în greutate la persoanele vârstnice este asociată cu o varietate de efecte vătămătoare, incluzând fractura de șold, ulcerele de decubit, alterarea funcției imunitare, scăderea statusului funcțional și deces. Nu este surprinzător că scăderea semnificativă în greutate este asociată cu o creștere a mortalității care poate varia de la 9% până la 38% în 1 până la 2,5 ani în absența conștientizării și a atenției clinice.

FIZIOLOGIA REGLĂRII GREUTĂȚII ÎN RAPORT CU ÎMBĂTRÂNIREA

(Vezi și Cap. 57) În cazul persoanelor vârstnice sănătoase, greutatea corporală totală atinge un vârf în a șasea decadă de viață și de obicei rămâne stabilă până în decada a noua, după care scade progresiv. Prin constrast, masa musculară (greutatea corporală fără țesut adipos) începe să scadă cu o rată de 0,3 kg pe an din decada a treia, iar rata de scădere se mărește și mai mult începând cu vârsta de 60 de ani la bărbați și 65 de ani la femei. Aceste schimbări în masa corporală arată declinul dependent de vârstă al secreției hormonului de creștere și, în consecință, al nivelurilor factorului de creștere insulin-like de tip I (IGF-I) care apare odată cu îmbătrânirea normală. La vârstnicul sănătos, o creștere a țesutului adipos echilibrează pierderea masei musculare până la o vârstă înaintată, atunci când apare o pierdere atât a țesutului adipos, cât și a musculaturii scheletale. Schimbările dependente de vârstă apar și la nivel celular. Telomerii se scurtează și masa celulară – partea celulară fără grăsimi – scade constant cu vârsta.

Între 20 și 80 de ani, consumul mediu de energie se reduce cu până la 1 200 kcal/zi la bărbați și 800 kcal/zi la femei. Scăderea senzației de foame este urmarea reducerii activității fizice și o pierdere a masei musculare, ceea ce produce o cerere mai scăzută de calorii și de ingestie alimentară. Câteva schimbări fiziologice importante legate de vârstă predispun, de asemenea, la scăderea în greutate a persoanelor vârstnice precum declinul funcțiilor chemosenzoriale (miros și gust), reducerea eficacității mestecatului, încetinirea golirii gastrice și alterarea axului neuroendocrin incluzând schimbări ale nivelului leptinei, colecistokininei, neuropeptidului Y și ale altor hormoni și peptide. Aceste schimbări sunt asociate cu sațietate precoce și o scădere atât a apetitului, precum și a plăcerii de apreciere a mâncării. Împreună, toate acestea contribuie la „anorexia vârstnicului".

CAUZELE SCĂDERII INVOLUNTARE ÎN GREUTATE

Cele mai multe cauze ale scăderii involuntare în greutate aparțin uneia dintre cele patru categorii: (1) neoplazii maligne, (2) inflamație cronică sau boli infecțioase, (3) boli metabolice (de exemplu, hipertiroidism și diabet) sau (4) boli psihiatrice (**Tabel 10-1**). Destul de frecvent, scăderea involuntară în greutate are etiologie multiplă. În cele mai multe situații, pierderea în greutate este cauzată de boli maligne la un sfert dintre pacienți și de boli organice la o treime dintre pacienți, cu mențiunea bolilor psihiatrice, a medicației și a cauzelor necunoscute.

Cele mai frecvente cauze maligne de scădere în greutate sunt neoplasmele gastrointestinale, hepatobiliare, hematologice, pulmonare, de sân, genitourinare, ovariene și de prostată. Jumătate dintre pacienții cu neoplasm pierd în greutate; o treime pierd mai mult de 5% din greutatea lor

TABEL 10-1

CAUZE ALE SCĂDERII INVOLUNTARE ÎN GREUTATE

Cancer
- Colon
- Hepatobiliar
- Hematologic
- Pulmonar
- Sân
- Genitourinar
- Ovarian
- Prostată

Boli gastrointestinale
- Malabsorbție
- Ulcer peptic
- Boli inflamatorii intestinale
- Pancreatită
- Obstrucție/constipație
- Anemie pernicioasă

Endocrine și metabolice
- Hipertiroidism
- Diabet zaharat
- Feocromocitom
- Insuficiență suprarenaliană

Boli cardiace
- Ischemie cronică
- Insuficiență cardiacă congestivă

Boli respiratorii
- Emfizem
- Boală pulmonară obstructivă cronică

Insuficiență renală

Boli reumatologice

Infecții
- HIV
- Tuberculoză
- Infestații parazitare
- Endocardită bacteriană subacută

Medicamente
- Sedative
- Antibiotice
- Antiinflamatoare nesteroidiene
- Inhibitori ai recaptării de serotonină
- Metformin
- Levodopă
- Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
- Alte medicamente

Boli ale cavității bucale și ale dinților
- Carii
- Disgeuzie

Factori legați de vârstă
- Modificări fiziologice
- Deteriorare vizuală
- Scăderea gustului și a mirosului
- Incapacitate funcțională

Neurologice
- Accident vascular cerebral
- Boala Parkinson
- Boli neuromusculare
- Demențe

Social
- Izolare
- Dificultăți economice

Psihiatrice și comportamentale
- Depresie
- Anxietate
- Paranoia
- Doliu
- Alcoolism
- Tulburări de alimentație
- Creșterea activității sau a efortului fizic

Idiopatic

inițială și până la 20% dintre decesele determinate de cancere sunt cauzate de caşexie (prin imobilizare și/sau insuficiență cardiacă/respiratorie). Cea mai mare incidență a pierderii în greutate se observă la pacienții cu tumori solide. Malignitatea însoțită de o scădere semnificativă în greutate are un prognostic rezervat.

În completarea cancerelor, cauzele gastrointestinale sunt printre cele mai importante cauze de scădere involuntară în greutate. Ulcerul peptic, boala inflamatorie intestinală, sindroamele de motilitate, pancreatita cronică, boala celiacă, constipația și gastrita atrofică sunt câteva dintre cele mai frecvente cauze. Problemele orale și dentare sunt omise cu ușurință și se pot manifesta prin halitoză, igienă orală precară, xerostomie, inabilitatea de a mesteca, scăderea forței de masticație, malocluzie, sindromul articulației temporomandibulare, edentație și durere din cauza cariilor și a abceselor.

Tuberculoza, infestațiile fungice și parazitare, endocardita bacteriană subacută și infecția cu HIV sunt cauze bine documentate de scădere involuntară în greutate. Bolile cardiovasculare și pulmonare determină scădere neintenționată în greutate prin creșterea cererii metabolice și scăderea apetitului și a ingestiei calorice. Uremia produce greață, anorexie și vărsături. Bolile țesutului conjunctiv pot să crească cererea metabolică și să întrerupă balanța nutrițională. Odată cu creșterea incidenței diabetului zaharat cu vârsta, asocierea glicozuriei poate contribui la pierderea în greutate. Hipertiroidismul la vârstnici poate avea mai puține trăsături simpatomimetice accentuate și se poate prezenta ca „hipertiroidism apatic" sau ca toxicoza T_3.

Leziunile neurologice precum accidentul vascularcerebral, paraplegia și scleroza multiplă pot să conducă la disfuncții viscerale și autonome care pot altera ratia calorică. Disfagia din aceste leziuni neurologice este mecanismul cel mai obișnuit. Incapacitatea funcțională ce compromite activitatea zilnică este o cauză comună a subnutriției la vârstnici. Deteriorarea vizuală din cauza bolilor oftalmologice sau a bolilor sistemului nervos central, precum tremorul, poate să limiteze abilitatea oamenilor de a pregăti sau de a consuma alimentele. Scăderea involuntară în greutate poate fi o manifestare timpurie a bolii Alzheimer.

Izolarea și depresia sunt cauze importante de scădere în greutate care se pot manifesta prin incapacitatea de a avea grijă de sine, inclusiv nevoile nutriționale. O cascadă metabolică inflamatorie mediată de citokine poate fi atât cauza, cât și manifestarea depresiei. Doliul poate fi o cauză de scădere în greutate și, când este prezent, este mai accentuat la bărbați. Forme mai intense ale bolilor psihice, precum tulburările paranoide, pot să ducă la iluzii despre mâncare și pot cauza scădere în greutate. Alcoolismul poate fi o sursă semnificativă a pierderii în greutate și a malnutriției.

Persoanele vârstnice cu status socioeconomic precar pot să aibă de ales între a cumpăra mâncare sau a cumpăra medicamente. Instituționalizarea este un factor de risc independent, 30-50% dintre pacienții din căminele de bătrâni având un aport alimentar inadecvat.

Medicația poate cauza anorexie, greață, vărsături, suferință gastrointestinală, diaree, uscăciunea gurii și modificarea gustului. Aceasta este o situație specială la vârstnici, mulți dintre ei luând cinci sau mai multe medicamente.

EVALUARE

Cele patru manifestări majore ale scăderii involuntare în greutate sunt: (1) anorexia (pierderea apetitului), (2) sarcopenia (pierderea masei musculare), (3) caşexia (un sindrom ce combină pierderea în greutate, pierderea masei musculare și a țesutului adipos, anorexie și slăbiciune) și (4) deshidratarea. Actuala epidemie a obezității adaugă complexitate

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

pentru că un exces de țesut adipos poate masca dezvoltarea sarcopeniei și poate întârzia conștientizarea dezvoltării cașexiei. Dacă nu este posibilă măsurarea directă a greutății, schimbarea mărimii hainelor, colaborarea unei rude sau prieten, estimarea pierderii în greutatea a pacientului pot sugera o scădere în greutate.

Evaluarea inițială include o anamneză cuprinzătoare, un examen fizic complet, o hemoleucogramă completă, enzimele hepatice, proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor, teste ale funcției renale, teste ale funcției tiroidiene, radiografie toracică și ecografie abdominală (Tabel 10-2). În funcție de factorii de risc, vârstă și sex, ar trebui efectuate teste de screening pentru anumite cancere, precum mamografia sau colonoscopia. Pacienții care prezintă risc ar trebui testați pentru HIV. Toți pacienții vârstnici cu pierdere în greutate ar trebui să fie supuși unui screening pentru demență și pentru depresie, folosind instrumente precum examinarea *Mini-Mental State* și, respectiv, *Geriatric Depression Scale*. *Mini-Nutritional Assessment* (www.mna-elderly.com) și *Nutrition Screening Initiative* (www.aafp.org/afp/980301ap/edits.html) sunt de asemenea disponibile pentru evaluarea statusului nutrițional la pacienții vârstnici. Aproape toți pacienții cu neoplazii și > 90% dintre cei cu boli organice au cel puțin un rezultat al testelor modificat. La pacienții care se prezintă cu o scădere semnificativă în greutate, bolile organice sau maligne sunt improbabile dacă evaluarea inițială este normală. Este recomandată mai degrabă o urmărire ulterioară atentă decât testarea neorientată, pentru că scăderea în greutate de cauză nedeterminată are în general prognostic favorabil.

TABEL 10-2

EVALUAREA ȘI TESTAREA SCĂDERII INVOLUNTARE ÎN GREUTATE

Indicații
- 5% pierdere în greutate în 30 zile
- 10% pierdere în greutate în 180 zile
- Indice de masă corporală < 21
- 25% dintre alimente rămase neconsumate după 7 zile
- Schimbări ale apetitului, ale mirosului sau ale gustului
- Dureri abdominale, greață, vărsături, diaree, constipație, disfagie

Evaluare
- Examen fizic complet, inclusiv evaluarea dentiției
- Revizuirea medicației
- Screening pentru cancer conform recomandărilor
- Mini-Mental State Examination[a]
- Mini-Nutritional Assessment[a]
- Nutrition Screening Initiative[a]
- Simplified Nutritional Assessement Questionaire[a]
- Observația alimentării[a]
- Activități zilnice[a]
- Activități instrumentale zilnice[a]

Laborator
- Hemoleucogramă completă
- Panel metabolic și electrolitic cuprinzător, inclusiv teste ale funcției renale și hepatice
- Teste ale funcției tiroidiene
- Viteza de sedimentare a hematiilor
- Proteina C reactivă
- Feritină
- Testare HIV, dacă este indicată

Radiologie
- Radiografie toracică
- Ecografie abdominală

[a]Pot fi mai specifice în evaluare scăderii în greutate la vârstnici.

TRATAMENT Scădere involuntară în greutate

Prima prioritate în tratarea scăderii în greutate este identificarea și tratarea sistematică a cauzei. Tratarea cauzelor metabolice, psihiatrice, infecțioase sau a altor boli sistemice poate fi suficientă pentru a restaura treptat greutatea și statusul funcțional. Medicamentele care provoacă greață sau anorexie ar trebui întrerupte sau schimbate dacă este posibil. Pentru cei cu scădere în greutate neexplicată, suplimentele orale nutriționale precum băuturile energizante pot uneori inversa scăderea în greutate. Sfătuirea pacienților de a consuma suplimente mai degrabă între mese decât la mese poate ajuta la minimizarea supresiei apetitului și poate facilita creșterea aportului total. Agenții orexigenici, anabolici și anticitokinele sunt în studiu. La anumiți pacienți, antidepresivul mirtazapină determină o creștere semnificativă a greutății corporale, a masei adipoase și a concentrației leptinei. Pacienții cu boli consumptive care pot fi complianți unui program adecvat de exerciții fizice pot să câștige masă musculară, forță și rezistență și pot fi mai capabili să efectueze activitățile zilnice.

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A II-A

EVALUAREA PACIENTULUI CU SINDROAME ALE TRACTULUI DIGESTIV

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 11

ABORDAREA PACIENTULUI CU BOLI GASTROINTESTINALE

William L. Hasler ■ Chung Owyang

CONSIDERAȚII ANATOMICE

Tractul gastrointestinal (GI) se întinde de la cavitatea bucală la anus și este format din mai multe organe cu funcții distincte. Sfincterele specializate, controlate independent, ajută la compartimentarea intestinului și separă organele. Peretele intestinal este alcătuit din straturi bine definite care contribuie la activitățile funcționale din fiecare regiune. Mucoasa este o barieră în calea conținutului luminal sau un loc pentru transferul de fluide și nutrimente. Mușchii netezi intestinali mediază propulsia dintr-o regiune în alta. Multe organe GI posedă un strat seros care oferă o bază de suport, dar care permite, de asemenea, și pătrunderea anumitor substanțe în lumenul intestinal.

Interacțiunile cu alte sisteme de organe răspund atât nevoilor intestinului, cât și ale corpului. Canalul pancreato-biliar transferă bila și enzimele în duoden. O rezervă vasculară bogată este ajustată de activitatea tractului gastrointestinal. Canalele limfatice ajută în activitățile imunitare intestinale. Nervii intrinseci ai peretelui intestinal furnizează comenzile de bază pentru propulsie și reglarea fluidelor. Sistemul neural extrinsec oferă un control voluntar sau involuntar la grade care sunt specifice fiecărei regiuni intestinale.

FUNCȚIILE TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Tractul gastrointestinal are două funcții principale: asimilarea nutrimentelor și eliminarea reziduurilor. Anatomia intestinului este organizată pentru a servi acestei funcții. În cavitatea bucală, alimentele sunt mărunțite, amestecate cu amilaza salivară și eliberate în lumenul intestinal. Esofagul propulsează bolul în stomac; sfincterul esofagian inferior previne refluxul oral al conținutului gastric. Mucoasa esofagului are o histologie scuamoasă protectoare, care nu permite difuzia semnificativă sau absorbția. Activitățile esofagiene de propulsie sunt exclusiv aborale și se coordonează cu relaxarea sfincterelor esofagian superior și inferior la deglutiție.

Stomacul prepară mai departe alimentele prin triturare și amestecarea bolului cu pepsină și acid gastric. Acidul gastric sterilizează, de asemenea, tractul intestinal superior. Stomacul proximal are o funcție de stocare prin relaxare pentru acomodarea bolului. Stomacul distal prezintă contracții fazice care propulsează reziduurile alimentare solide împotriva pilorului, de unde acestea sunt în mod repetat propulsate proximal pentru o mai bună amestecare înainte de a fi golite în duoden. În cele din urmă, stomacul secretă factorul intrinsec pentru absorbția vitaminei B_{12}.

Intestinul subțire are cea mai importantă funcție de absorbție a nutrimentelor din tractul intestinal. Mucoasa intestinală prezintă o arhitectură cu vilozități care oferă o zonă cu suprafață maximă pentru absorbție și este dotată cu enzime specializate și transportori. Alimentele triturate în stomac sunt amestecate cu sucul pancreatic și biliar în duoden pentru a facilita digestia. Sucul pancreatic conține principalele enzime pentru digestia carbohidraților, a proteinelor și a grăsimilor precum și bicarbonatul pentru a optimiza pH-ul pentru activarea acestor enzime. Bila secretată de ficat și stocată în vezicula biliară este esențială pentru digestia intestinală a lipidelor. Intestinul proximal este optimizat pentru absorbția rapidă a nutrimentelor obținute din degradarea alimentelor, precum și a celor mai multor minerale, în timp ce ileonul este mai bine pregătit pentru absorbția vitaminei B_{12} și a acizilor biliari. De asemenea, intestinul subțire ajută la eliminarea reziduurilor. Bila conține produși de degradare a hematiilor, toxine, medicamente metabolizate și nemetabolizate, și colesterol. Funcția motorie a intestinului subțire permite trecerea reziduurilor alimentare nedigerate și a enterocitelor modificate în colon pentru o prelucrare ulterioară. Intestinul subțire se termină la joncțiunea ileocecală, o structură sfincterică ce previne refluxul colonoileal și menține sterilitatea intestinului subțire.

Colonul pregătește materialul rezidual pentru evacuarea controlată. Mucoasa colonului deshidratează materiile fecale, volumul fecal zilnic livrat din ileon scăzând de la 1 000-1 500

Scanned with OKEN Scanner

mL la 100-200 mL cel expulzat din rect. Lumenul colonului dispune de o colonizare bacteriană densă care fermentează carbohidrații nedigerați și acizii grași cu lanț scurt. Pe când timpii de tranzit din esofag sunt de ordinul secundelor, timpii din stomac și intestinul subțire variază de la minute la câteva ore, propagarea prin colon durează mai mult de o zi la cele mai multe persoane. Modelele motorii colonice prezintă un caracter dinspre-și-spre care facilitează uscarea lentă a materiilor fecale. Colonul proximal servește pentru a amesteca și a absorbi fluidul, în timp ce colonul distal prezintă contracții peristaltice și acțiuni de masă care funcționează spre a expulza fecalele. Colonul se termină cu anusul, o structură cu control volitiv și involuntar ce permite retenția bolului fecal până când poate fi eliberat într-un cadru social convenabil.

MODULAREA EXTRINSECĂ A FUNCȚIEI INTESTINALE

Funcția GI este modificată de influențele exterioare intestinului. Spre deosebire de alte sisteme de organe, intestinul este în continuitate cu mediul exterior. Astfel, mecanismele de protecție sunt vigilente împotriva efectelor nocive ale alimentelor, ale medicamentelor, ale toxinelor și ale microorganismelor infecțioase. Mecanismele imune ale mucoasei includ limfocitele și populațiile de celule plasmatice la nivelul stratului epitelial și al laminei propria susținute de lanțurile ganglionilor limfatici pentru a preveni intrarea în sânge a agenților nocivi. Toate substanțele absorbite în sânge sunt filtrate de ficat prin circulația venoasă portală. În ficat, multe medicamente și toxine sunt detoxifiate printr-o varietate de mecanisme. Deși nervii intrinseci controlează majoritatea activităților intestinale de bază, sistemul neuronal extrinsec modulează multe funcții. Două activități sub control voluntar sunt înghițirea și defecarea. Multe reflexe normale GI implică fie căile extrinseci vagale, fie căile nervoase splanhnice. Axa intestin-creier modifică în plus funcțiile în regiunile care nu sunt aflate sub control voluntar. De exemplu, stresul are efecte puternice asupra funcțiilor intestinale motorii, secretorii și senzoriale.

PREZENTARE GENERALĂ A BOLILOR GASTROINTESTINALE

Bolile gastrointestinale se dezvoltă ca urmare a anomaliilor din interiorul sau exteriorul intestinului și variază în severitate de la cele care produc simptome ușoare și fără morbiditate pe termen lung, la cele cu simptome netratabile și cu evoluții negative. Bolile pot fi localizate la un organ sau pot avea o extindere difuză la mai multe regiuni.

CLASIFICAREA BOLILOR GI

Bolile gastrointestinale sunt manifestări ale modificării în asimilarea nutrimentelor, în evacuarea reziduurilor sau în activitățile care sprijină aceste funcții principale.

Insuficiența digestiei și a absorbției

Bolile stomacului, ale intestinului, ale căilor biliare și ale pancreasului pot perturba digestia și absorbția. Cel mai frecvent sindrom de digestie necorespunzătoare intestinală, deficitul de lactază, produce gaze și diaree după consumul de produse lactate și nu are urmări negative. Alte deficiențe ale enzimelor intestinale produc simptome similare după ingestia de alte zaharuri simple. În schimb, boala celiacă, dezvoltarea bacteriană exagerată, enterita infecțioasă, ileita Crohn și leziunile postiradiere, care afectează mai difuz digestia și/sau absorbția, produc anemie, deshidratare, tulburări electrolitice sau malnutriție. Afecțiunile hipersecretorii gastrice, precum sindromul Zollinger-Ellison, lezează mucoasa intestinală, afectează activarea enzimelor pancreatice și accelerează tranzitul din cauza excesului de acid gastric. Obstrucția biliară cauzată de stricturi sau neoplasme afectează digestia grăsimilor. Alterarea eliberării enzimelor pancreatice din pancreatita cronică sau din cancerul pancreatic scade digestia intraluminală și poate duce la malnutriție.

Alterarea secreției

Anumite boli gastrointestinale rezultă din dereglarea secreției intestinale. Hipersecreția de acid gastric apare în sindromul Zollinger-Ellison, hiperplazia celulelor G, sindromul antrului reținut și la unele persoane cu ulcer duodenal. În schimb, pacienții cu gastrită atrofică sau anemie pernicioasă secretă puțin acid gastric sau deloc. Bolile inflamatorii și infecțioase ale intestinului subțire și ale colonului produc pierderi de lichid prin afectarea absorbției sau creșterea secreției. Afecțiunile hipersecretorii frecvente intestinale și colonice provoacă diaree și includ infecțiile acute bacteriene sau virale, giardiaza cronică sau infestațiile cu *Cryptosporidium*, suprainfecțiile bacteriene ale intestinului subțire, diareea cu săruri biliare, colita microscopică, diareea diabetică, precum și abuzul de anumite laxative. Cauze mai puțin frecvente includ adenoamele vilozităților colonice și neoplaziile endocrine cu supraproducția tumorală de transmițători secretagogi ca polipeptidul intestinal vasoactiv.

Alterarea tranzitului intestinal

Alterarea tranzitului intestinal poate fi secundară obstrucției mecanice. De multe ori, ocluzia esofagiană rezultă prin stricturа indusă de acid sau prin neoplasm. Obstrucția gastrică se dezvoltă din ulcerul duodenal sau din cancerul gastric. Obstrucția intestinului subțire este cauzată cel mai frecvent de aderiuni, dar poate, de asemenea, să apară în cadrul bolii Crohn, postradiere sau în stricturi induse de medicamente, și mai rar în cancer. Cea mai frecventă cauză a obstrucției colonului este cancerul de colon, deși stricturile inflamatorii se dezvoltă la pacienții cu boli inflamatorii intestinale, după anumite infecții, cum ar fi diverticulita, sau după unele medicamente.

Întârzierea în propulsie apare, de asemenea, în tulburarea funcției motorii. Acalazia se caracterizează prin alterarea

peristaltismului corpului esofagian și relaxarea incompletă a sfincterului esofagian inferior. Gastropareza este întârzierea simptomatică a golirii gastrice de alimente datorită afectării motilității gastrice. Pseudoobstrucția intestinală determină întârzieri importante în tranzitul intestinului subțire din cauza lezării nervilor enterici sau a musculaturii intestinale netede. Constipația prin tranzit lent este produsă de afectarea difuză a propulsiei colonului. Constipația este, de asemenea, produsă de anomalii de evacuare, cum ar fi prolapsul rectal, invaginația sau dissinergia – un eșec al relaxării anale sau puborectale în încercarea de defecație.

Tulburările propulsiei rapide sunt mai puțin frecvente decât cele ale unui tranzit întârziat. Golirea rapidă a stomacului apare în sindromul de dumping postvagotomie, cu hipersecreție gastrică și în unele cazuri de dispepsie funcțională, și în sindromul vărsăturilor ciclice. Modelul motor accentuat al intestinului și al colonului poate fi responsabil pentru diareea din sindromul de colon iritabil. Tranzitul accelerat cu hiperdefecație se observă în hipertiroidism.

Dereglarea sistemului imunitar

Multe afecțiuni inflamatorii gastrointestinale sunt consecințe ale alterării funcției imunitare a intestinului. Inflamația mucoasei din boala celiacă apare la ingestia alimentelor care conțin gluten. Unii pacienți cu alergii alimentare prezintă, de asemenea, modificări ale populațiilor imune. Esofagita eozinofilică și gastroenterita eozinofilică sunt tulburări inflamatorii ale mucoasei cu predominanța eozinofilelor în mucoasă. Colita ulcerativă și boala Crohn sunt tulburări de etiologie incertă care produc, în primul rând, leziuni la nivelul mucoasei intestinului inferior. Colitele microscopice, colitele limfocitare și cele de colagen prezintă infiltrate subepiteliale colonice fără leziuni vizibile ale mucoasei. Microorganismele bacteriene, virale și protozoare pot produce ileită sau colită la anumite categorii de pacienți.

Alterarea fluxului sangvin intestinal

Diferite regiuni gastrointestinale au un risc variabil de leziune ischemică prin afectarea fluxului sangvin. Cazuri rare de gastropareză rezultă din blocarea arterei celiace și a mezentericei superioare. Mai frecvent întâlnite sunt ischemiile intestinale și colonice care sunt consecințe ale emboliei arteriale, ale trombozei arteriale, ale trombozei venoase sau ale hipoperfuziei din deshidratare, sepsis, hemoragie sau debit cardiac redus. Acestea pot produce leziuni ale mucoasei, hemoragie sau chiar perforație. Unele cazuri de colită după iradiere reduc fluxul sangvin la nivelul mucoaselor.

Transformarea neoplazică

Toate regiunile GI sunt sensibile, în grade diferite, la transformarea malignă. În Statele Unite, cancerul colorectal este cel mai frecvent și, de obicei, apare după vârsta de 50 de ani. La nivel mondial, cancerul gastric este răspândit mai ales în anumite regiuni asiatice. Cancerul esofagian se dezvoltă în cazul unui reflux acid cronic sau după un consum considerabil de alcool sau tutun. Neoplasmele intestinului subțire sunt rare și apar în asociere cu boala inflamatorie. Cancerele anale apar după infecția sau inflamația anală. Cancerele pancreatice și biliare provoacă dureri severe, pierdere în greutate și icter, și au prognostic rezervat. Carcinomul hepatocelular apare, de obicei, în contextul unei hepatite virale cronice sau a cirozei secundară altor cauze. Cele mai multe tipuri de cancer GI prezintă histologie carcinomatoasă; totuși, se întâlnesc și limfoame și alte tipuri de celule.

Afecțiuni fără anomalii organice evidente

Cele mai frecvente tulburări GI care nu arată anomalii la testele biochimice sau structurale includ sindromul intestinului iritabil, dispepsia funcțională, durerile toracice funcționale și pirozisul funcțional. Aceste afecțiuni se caracterizează prin modificarea funcției motorii intestinale; cu toate acestea, relevanța patogenică a acestor anomalii este incertă. Răspunsurile senzoriale viscerale exagerate la stimularea nocivă pot cauza disconfort în aceste tulburări. Simptomele la alți pacienți rezultă din alterarea procesării senzației de durere viscerală la nivelul sistemului nervos central. Pacienții cu sindrom funcțional intestinal care au simptome severe pot prezenta tulburări emoționale semnificative la testele psihometrice. Defectele imunologice subtile pot contribui, de asemenea, la simptomele funcționale.

Influențe genetice

Deși multe boli GI au drept cauză factorii din mediu, altele prezintă componentă ereditară. Membrii familiilor de pacienți cu boli inflamatorii intestinale prezintă o predispoziție genetică la dezvoltarea bolii. Cancerele de colon și esofag apar în anumite afecțiuni moștenite. Sunt descrise sindroame genetice rare ale afectării motilității. Încărcarea familială este observată în tulburările funcționale intestinale, deși acest lucru poate fi mai degrabă un comportament învățat secundar bolii familiale decât un factor ereditar adevărat.

SIMPTOME ALE BOLII GASTROINTESTINALE

Cele mai frecvente simptome GI sunt durerea abdominală, pirozisul, greața și vărsăturile, modificări ale tranzitului intestinal,sângerările GI și icterul (Tabel 11-1). Altele sunt disfagia, anorexia, pierderea în greutate, oboseala și simptome extradigestive.

Durerea abdominală

Durerea abdominală apare în afecțiuni GI și extradigestive care implică tractul genito-urinar, peretele abdominal, toracic sau coloana vertebrală. În general, durerea viscerală este situată pe linia mediană și are caracter vag, în timp ce durerea parietală este localizată și precis descrisă. Bolile inflamatorii frecvente cu durere includ ulcerul peptic, apendicita, diverticulita, boala inflamatorie intestinală și enterocolita

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 11-1

CAUZE FRECVENTE ALE CELOR MAI OBIȘNUITE SIMPTOME GI

DURERE ABDOMINALĂ	GREAȚĂ ȘI VĂRSĂTURI	DIAREE	HEMORAGIE GI	ICTER OBSTRUCTIV
Apendicită	Medicamente	Infecții	Boală ulceroasă	Calculi în căile biliare
Litiază biliară	Obstrucție GI	Absorbție scăzută a zaharurilor	Esofagită	Colangiocarcinom
Pancreatită	Afecțiuni motorii	Boală inflamatorie intestinală	Varice	Colangită
Diverticulită	Afecțiuni funcționale intestinale	Colită microscopică	Leziuni vasculare	Colangită sclerozantă
Boală ulceroasă	Infecții enterice	Afecțiuni funcționale intestinale	Neoplasm	Stenoză ampulară
Esofagită	Sarcină	Boală celiacă	Diverticuli	Carcinom ampular
Obstrucție GI	Boli endocrine	Insuficiență pancreatică	Hemoroizi	Pancreatită
Boală inflamatorie intestinală	Rău de mișcare	Hipertiroidism	Fisuri	Tumori pancreatice
Afecțiuni funcționale intestinale	Afecțiuni ale sistemului nervos central	Ischemie	Boală inflamatorie intestinală	
Boală vasculară		Tumori endocrine	Colită infecțioasă	
Cauze ginecologice				
Calcul renal				

infecțioasă. Alte cauze ale durerii intraabdominale sunt: litiaza biliară și pancreatita. Surscle viscerale neinflamatorii includ ischemia mezenterică și neoplazia. Cele mai frecvente cauze de durere abdominală sunt sindromul de colon iritabil și dispepsia funcțională.

Pirozisul

Pirozisul, o senzație de arsură substernală, este raportat intermitent la cel puțin 40% din populație. Clasic, pirozisul este resimțit a se forma dintr-un exces al refluxului gastroesofagian de acid. Cu toate acestea, unele cazuri prezintă o expunere normală la acidul esofagian și pot fi cauzate de refluxul substanțelor neacide sau de o sensibilitate crescută a nervilor mucoasei esofagiene.

Greața și vărsăturile

Greața și vărsăturile sunt cauzate de boli GI, medicamente, toxine, infecții acute și cronice, tulburări endocrine, afecțiuni labirintice și boli ale sistemului nervos central. Etiologiile GI cel mai bine caracterizate se referă la obstrucția mecanică a tractului superior; totuși, tulburările de propulsie, inclusiv pareza gastrică și pseudoobstrucția intestinală, pot provoca, de asemenea, simptome importante. Greața și vărsăturile sunt de obicei raportate și de pacienți cu sindromul intestinului iritabil și tulburări funcționale ale tractului digestiv superior (inclusiv greața idiopatică cronică și vărsăturile funcționale).

Modificări ale tranzitului intestinal

Modificările tranzitului intestinal sunt acuze frecvente ale pacienților cu boală GI. Constipația este descrisă ca defecare rară, defecare cu greutate, pasaj de scaune tari sau o senzație de evacuare incompletă a fecalelor. Cauzele constipației includ obstrucție, tulburări motorii ale colonului, medicamente și boli endocrine precum hipotiroidismul și hiperparatiroidismul. Diareea este descrisă ca defecare frecventă, pasaj de scaune moi sau apoase, urgență de defecație sau o senzație similară de evacuare incompletă. Diagnosticul diferențial al diareii este vast și include infecții, cauze inflamatorii, malabsorbție și medicamente. Sindromul intestinului iritabil produce constipație, diaree sau un model colonic alternativ. Mucusul fecal este frecvent în sindromul colonului iritabil, în timp ce puroiul caracterizează boala inflamatorie. Steatoreea apare odată cu malabsorbția.

Hemoragia GI

Hemoragia își poate avea originea în orice organ digestiv. Cel mai frecvent, hemoragia digestivă superioară se prezintă cu melenă sau hematemeză, hemoragia GI inferioară produce un pasaj al scaunelor de culoare roșie sau intens maro. Totuși, zonele superioare de sângerare rapidă pot provoca sângerări rectale, roșii, voluminoase, în timp ce sângerările lente din zonele colonului ascendent pot produce melenă. Sângerarea cronică GI lentă poate determina anemie feriprivă. Cele mai frecvente cauze de sângerare GI superioară sunt: boala ulceroasă, gastroduodenita și esofagita. Alte etiologii includ cauze de hipertensiune portală, tumori maligne, rupturi ale joncțiunii gastroesofagiene și leziuni vasculare. Cele mai frecvente surse de hemoragie GI inferioară sunt: hemoroizii, fisurile anale, diverticulita, colita ischemică și malformațiile arterio-venoase. Alte cauze includ neoplasmul, boala inflamatorie intestinală, colita infecțioasă, colita indusă medicamentos și alte leziuni vasculare.

Icterul

Icterul rezultă din afecțiuni prehepatice, intrahepatice sau posthepatice. Cauzele posthepatice de icter includ afecțiuni biliare precum coledocolitiază, colangită acută, colangită sclerozantă primară, alte stricturi și neoplasm, precum și afecțiuni pancreatice (pancreatita acută sau cronică, stricturа sau neoplasmul).

Alte simptome

Alte simptome sunt manifestări ale bolii GI. Disfagia, odinofagia și durerea toracică neexplicată sugerează boală esofagiană. O senzație de balonare este raportată în afecțiuni esofagofaringiene, dar poate să apară, de asemenea, și în afecțiunile funcționale GI. Scăderea în greutate, anorexia și oboseala sunt simptome nespecifice ale afecțiunilor neoplazice, inflamatorii, ale motilității intestinale, pancreatice, ale mucoasei intestinului subțire și psihiatrice. Febra este prezentă în bolile inflamatorii, dar neoplaziile determină, de asemenea, răspuns febril. Afecțiunile GI determină și simptome extradigestive. Boala inflamatorie intestinală se asociază cu disfuncție hepatobiliară, leziuni ale pielii și oculare, și artrită. Boala celiacă se poate manifesta cu dermatită herpetiformă. Icterul poate produce prurit. Invers, bolile sistemice pot avea consecințe GI. Lupusul sistemic poate determina ischemie intestinală, manifestându-se prin durere sau sângerare. Stresul foarte mare sau arsurile severe pot duce la formarea de ulcere gastrice.

EVALUAREA PACIENTULUI CU BOALĂ GASTROINTESTINALĂ

Evaluarea pacientului cu boală GI începe cu o anamneză atentă și cu un examen fizic minuțios. Investigațiile ulterioare cu o varietate de instrumente concepute pentru a testa structura sau funcția intestinului sunt indicate în cazuri selectate. Unii pacienți prezintă rezultate normale la testele diagnostice. La aceste persoane, pentru a diagnostica cu siguranță o tulburare funcțională a intestinului sunt folosite profiluri validate de simptome.

ANAMNEZA

Anamneza pacientului cu suspiciune de boală gastrointestinală are mai multe componente. Sincronizarea simptomelor sugerează o anumită etiologie. Simptomele de scurtă durată apar adesea în infecția acută, expunerea la toxine sau în inflamația sau ischemia acută. Simptomele de lungă durată orientează spre afecțiuni inflamatorii sau neoplazice cronice subiacente sau tulburări funcționale intestinale. Simptomele din obstrucție, ischemie, boală inflamatorie intestinală sau din afecțiuni intestinale funcționale se agravează cu alimentația. În schimb, simptomele ulcerului pot fi ameliorate prin consumul de alimente sau antiacide. Modelele de simptome și durată pot sugera etiologia de bază. Durerea din ulcer apare la intervale intermitente cu durata de săptămâni până la luni, în timp ce colica biliară are un debut brusc și durează până la câteva ore. Durerea din inflamația acută, precum pancreatita acută, este severă și persistă zile sau săptămâni. Mesele declanșează diaree în unele cazuri de boli inflamatorii intestinale și de sindrom de intestin iritabil. Defecația ameliorează disconfortul în bolile inflamatorii intestinale și în sindromul de intestin iritabil. Tulburările funcționale intestinale sunt exacerbate de stres. Trezirea bruscă din somn sugerează mai degrabă o afecțiune organică decât funcțională. Diareea din malabsorbție se ameliorează de obicei cu postul, în timp ce diareea secretorie persistă și fără aportul oral.

Relația dintre simptom și alți factori îngustează lista posibilităților de diagnostic. Simptomele obstructive cu intervenții chirurgicale abdominale anterioare ridică suspiciunea pentru aderențe, pe când scaunele moi după gastrectomie sau colecistectomie sugerează sindrom de dumping sau diaree postcolecistectomie. Debutul simptomelor după o călătorie determină căutarea unei infecții enterice. Medicamentele pot produce durere, modificări ale tranzitului intestinal sau sângerări gastrointestinale. Sângerările GI inferioare sunt cel mai probabil cauzate de neoplasme, diverticuli sau leziuni vasculare la o persoană mai în vârstă și de anomalii anorectale sau boli inflamatorii intestinale la o persoană mai tânără. Boala celiacă este răspândită la populația cu origine în nordul Europei, în timp ce boala inflamatorie intestinală este mai frecventă la anumite populații evreiești. Un istoric al vieții sexuale poate ridica suspiciuni pentru bolile cu transmitere sexuală sau imunodeficiențe.

Pentru mai mult de două decenii, grupurile de lucru au fost convocate să elaboreze criterii ale simptomatologiei pentru a îmbunătăți siguranța diagnosticului de tulburări funcționale intestinale și pentru a reduce numărul de teste diagnostice inutile efectuate. Cele mai acceptate criterii de simptome sunt criteriile Roma. Când au fost comparate cu rezultatele investigațiilor structurale, criteriile Roma au prezentat o specificacitate a diagnosticului de peste 90% pentru multe dintre tulburările funcționale intestinale.

EXAMENUL FIZIC

Examenul fizic completează informațiile din anamneză. Semnele vitale anormale oferă indicii de diagnostic și arată necesitatea unei intervenții acute. Febra sugerează inflamație sau neoplasm. Hipotensiunea ortostatică se asociază cu pierderi de sânge semnificative, deshidratare, sepsis sau neuropatie vegetativă. Constatările examenului pielii, al ochilor sau al articulațiilor pot indica diagnostice specifice. Examenul gâtului, cu aprecierea deglutiției, evaluează disfagia. Bolile cardiorespiratorii se pot prezenta cu dureri abdominale sau greață; de aceea examinarea aparatului respirator și cardiac este importantă. Examenul pelvian controlează pentru o sursă ginecologică de durere abdominală. Examenul rectal poate detecta sânge, indicând o lezare a mucoasei intestinale sau neoplasm, sau o formațiune inflamatorie palpabilă în apendicită. Afecțiunile metabolice și bolile motorii intestinale sunt asociate cu neuropatia periferică.

Inspecția abdomenului poate arăta distensie cauzată de obstrucție, tumoră sau ascită, sau modificări vasculare din boala hepatică. Echimozele apar în pancreatita severă. Auscultația poate detecta zgomote sau frecături date de bolile vasculare sau de tumorile hepatice. Lipsa zgomotelor intestinale indică ileus, în timp ce zgomotele înalte, hiperactive sunt caracteristice obstrucției intestinale. Percuția evaluează dimensiunea ficatului și poate detecta modificarea matității din ascită. Palparea evaluează pentru

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

hepatosplenomegalie, precum și pentru formațiunile inflamatorii sau neoplazice. Examenul abdominal este util în evaluare durerii inexplicabile. Ischemia intestinală provoacă durere severă, dar doar cu o ușoară sensibilitate. Pacienții cu durere viscerală pot prezenta un disconfort generalizat, pe când cei cu durere parietală sau peritonită prezintă durere la palpare, adesea cu reacție de apărare involuntară, rigiditate sau de rebound. Pacienții cu durere musculoscheletală a peretelui abdominal pot observa o sensibilitate exacerbată de manevrele Valsalva și de cea de ridicare a piciorului întins.

INSTRUMENTE PENTRU EVALUAREA PACIENTULUI

Testele de laborator, de radiologie și funcționale pot ajuta în diagnosticul bolilor GI suspectate. Tractul GI poate fi evaluat prin endoscopie superioară și inferioară, și prin examinarea conținutului lumenului. Examenele histopatologice ale țesuturilor GI completează aceste teste.

Teste de laborator

Testele de laborator specifice facilitează diagnosticul bolilor GI. Anemia feriprivă sugerează pierderea de sânge la nivelul mucoaselor, în timp ce deficitul de vitamină B_{12} apare în afecțiunile intestinului subțire, gastrice sau pancreatice. Pot, de asemenea, să apară dintr-un aport oral inadecvat. Leucocitoza, viteza de sedimentare crescută și proteina C-reactivă mărită apar în afecțiunile inflamatorii, în timp ce leucopenia este întâlnită în bolile cu viremie. Vărsăturile sau diareea severă provoacă tulburări electrolitice, dezechilibre acido-bazice și valori crescute ale ureei. Bolile pancreatico-biliare sau hepatice sunt sugerate de valori crescute ale biochimiei pancreatice sau hepatice. Testele tiroidiene, cortizolul și valorile calciului sunt obținute pentru a exclude cauzele endocrinologice ale simptomelor gastrointestinale. Testele de sarcină trebuie luate în considerare pentru femeile cu greață inexplicabilă. Testele serologice pot verifica pentru boala celiacă, boala inflamatorie intestinală, boli reumatologice precum lupusul sau sclerodermia și sindroame paraneoplazice care afectează motilitatea intestinală. Valorile hormonilor sunt obținute pentru suspiciunea de neoplazie endocrină. Neoplaziile intraabdominale produc alți markeri tumorali, inclusiv antigenul carcinoembrionic CA 19-9 și α-fetoproteina. Testele de sânge monitorizează, de asemenea, medicația terapeutică din unele boli, precum valorile metaboliților tiopurinei în boala inflamatorie intestinală. Alte fluide corporale sunt testate în anumite condiții speciale. Lichidul de ascită este analizat pentru infecții, neoplazii sau hipertensiune portală. Lichidul cefalorahidian este obținut în caz de vărsături din cauza afectării sistemului nervos central.

Conținutul luminal

Conținutul luminal poate fi examinat pentru indicii de diagnostic. Materiile fecale sunt cultivate pentru agenți patogeni, examinate pentru leucocite și paraziți sau testate pentru antigen de *Giardia*. Aspiratul duodenal poate fi examinat pentru paraziți sau cultivat pentru suprainfecție bacteriană. Grăsimile fecale sunt cuantificate în posibilele sindroame de malabsorbție. Electroliții din scaun pot fi măsurați în afecțiunile diareice. Testele de screening pentru laxative sunt realizate atunci când se suspectează abuzul de laxative. Acidul gastric este cuantificat pentru a exclude sindromul Zollinger-Ellison. Testarea pH-ului esofagian se realizează pentru simptomele refractare de reflux acid, în timp ce tehnicile de impedanță evaluează refluxul neacid. Sucul pancreatic este analizat pentru conținutul de enzime sau bicarbonat pentru a exclude insuficiența pancreatică exocrină.

Endoscopia

Intestinul este accesibil prin endoscopie, care poate oferi diagnosticul cauzelor de sângerare, de durere, de greață și vărsături, scădere în greutate, tranzit intestinal modificat și febră. **Tabelul 11-2** listează cele mai frecvente indicații pentru procedurile endoscopice majore. Endoscopia superioară evaluează esofagul, stomacul și duodenul, în timp ce colonoscopia evaluează colonul și ileonul distal. Endoscopia superioară este recunoscută ca testul structural inițial efectuat la pacienții cu suspiciune de ulcer, esofagită, neoplasm, malabsorbție și metaplazie Barrett datorită capacității de a vizualiza direct, precum și de a biopsia anomaliile. Colonoscopia este procedura de alegere pentru depistarea cancerului de colon și supraveghere, precum și diagnosticarea colitei secundare infecției, ischemiei, radiațiilor și bolii inflamatorii intestinale. Sigmoidoscopia examinează colonul până la flexura splenică și este în prezent folosită pentru a exclude inflamația sau obstrucția colonului distal la pacienții tineri fără risc semnificativ pentru cancerul de colon. Pentru sângerările oculte GI secundare malformațiilor arterio-venoase sau ulcerelor superficiale, examinarea intestinului subțire este efectuată cu enteroscopie, capsulă endoscopică sau enteroscopie cu balon dublu. Capsula endoscopică poate vizualiza, de asemenea, boala Crohn a intestinului subțire la persoanele cu radiografie cu bariu negativă. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) asigură diagnosticul bolilor pancreatice și biliare. Ultrasonografia endoscopică este utilă pentru a evalua extinderea bolii în neoplaziile GI, precum și pentru excluderea coledocolitiazei, evaluarea pancreatitei, drenarea pesudochisturilor pancreatice și aprecierea continuității anale.

Radiologia/medicina nucleară

Testele radiografice evaluează bolile intestinului și structurile extraluminale. Agenții de contrast orali sau rectali precum bariul oferă informații despre continuitatea mucoasei de la esofag la rect. Radiografia cu contrast evaluează, de asemenea, tranzitul intestinal și disfuncția planșeului pelvian. Înghițirea bariului este procedura inițială de evaluare a disfagiei pentru a exclude inelele sau stricturile și pentru evaluarea acalaziei, în timp ce radiologia cu contrast a intestinului subțire diagnostichează tumorile intestinale și ileita Crohn. Clismele cu substanță de contrast sunt efectuate atunci când

TABEL 11-2

INDICAȚII FRECVENTE PENTRU ENDOSCOPIE

ENDOSCOPIA SUPERIOARĂ	COLONOSCOPIA	COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ	ECOGRAFIA ENDOSCOPICĂ	CAPSULA ENDOSCOPICĂ	ENDOSCOPIA CU BALON DUBLU
Dispepsia în pofida tratamentului Dispepsia cu semne de boală organică Vărsăturile refractare Disfagia Sângerările GI superioare Anemia Scăderea în greutate Malabsorbția Biopsia radiologică a unor anomalii Polipectomia Plasarea unei gastrostomii Supravegherea sd. Barrett Tratament paliativ în neoplasm Eșantion de țesut/lichid duodenal Îndepărtarea unui corp străin Rezecția endoscopică a mucoasei sau ablația mucoasei displazice din sd. Barrett Plasarea unui stent de-a lungul unei stenoze	Screening pentru cancer Sângerări GI inferioare Anemie Diaree Polipectomie Obstrucție Biopsia radiologică a unor anomalii Supravegherea cancerului: antecedente heredocolaterale de polip/ cancer, colită Tratament paliativ în neoplasm Îndepărtarea unui corp străin Plasarea unui stent pentru o stenoză	Icter Dureri postchirurgie biliară Colangită Pancreatită din cauza calculilor Tumoră pancreatică/ biliară/ampulară Pancreatită de cauză inexplicabilă Pancreatită cu dureri severe Fistule Biopsia radiologică a unor anomalii Drenaj pancreato-biliar Eșantion din sucul biliar Manometria sfincterului Oddi	Stadializarea neoplaziei Descrierea și biopsia unei formațiuni submucoase Calculi de duct biliar Pancreatita cronică Drenarea pseudochistului Falduri gastrice mari Continuitate anală	Sângerări oculte GI Suspiciunea de boală Crohn a intestinului subțire	Ablația surselor de sângerare a intestinului subțire Biopsia formațiunilor suspecte/ ulcerelor intestinului subțire

colonoscopia este nereușită sau contraindicată. Ecografia și tomografia computerizată (CT) evaluează regiunile care nu sunt accesibile prin studii endoscopice sau cu substanțe de contrast, incluzând ficatul, pancreasul, vezicula biliară, rinichii și retroperitoneul. Aceste teste sunt utile pentru diagnosticul formațiunilor, al colecțiilor lichidiene, al măririlor de organ și, în cazul ecografiei, al calculilor. Colonografia CT și prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) sunt evaluate ca alternative la colonoscopie pentru depistarea cancerului de colon. RMN evaluează ductele pancreato-biliare pentru a exclude neoplasmul, calculii și colangita sclerozantă, precum și ficatul pentru a descrie tumorile benigne sau maligne. Enterografia CT sau RMN poate evalua intensitatea bolii inflamatorii intestinale. Angiografia exclude ischemia mezenterică și determină extinderea neoplaziei. Tehnicile angiografice abordează, de asemenea, arborele biliar în icterul obstructiv. Tehnicile CT și RMN pot fi folosite pentru a detecta ocluzia mezenterică, limitând astfel expunerea la agenții angiografici. Tomografia cu emisie de pozitroni poate facilita diferențierea bolilor benigne de cele maligne în mai multe organe.

Scintigrafia evaluează modificările structurale, dar și cuantifică tranzitul prin lumen. Scanările cu radionuclizi localizează locurile de sângerare la pacienții cu hemoragii active, astfel încât endoscopia, arteriografia sau chirurgia pot fi dirijate. Scanările cu leucocite radiomarcate pot căuta abcesele intraabdominale nevizualizate pe CT. Scintigrafia biliară este complementară ultrasonografiei pentru a evalua colecistita. Scintigrafia care cuantifică golirea esofagului și a stomacului este bine stabilită, în timp ce tehnicile care măsoară tranzitul intestinului subțire sau al colonului sunt mult mai puțin utilizate.

Histopatologie

Biopsiile mucoasei intestinale obținute la endoscopie evaluează boala inflamatorie, infecțioasă și neoplazică. Biopsiile rectale adânci ajută la diagnosticul de boală Hirschsprung sau amiloidoză. Biopsia hepatică este indicată în cazurile de teste biochimice anormale, icter inexplicabil, după un transplant de ficat pentru a exclude respingerea și pentru a caracteriza gradul de inflamație la pacienții cu hepatită cronică virală înainte de inițierea tratamentului antiviral. Biopsii obținute în timpul CT sau al ecografiei pot evalua alte afecțiuni intraabdominale care nu sunt accesibile prin endoscopie.

Testele funcționale

Testele funcției intestinale furnizează date importante atunci când testele structurale nu sunt diagnostice. În

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

completarea testelor acidului gastric și a funcției pancreatice, testarea funcțională a activității motorii este asigurată prin tehnici manometrice. Manometria esofagiană este utilă în suspiciunea de acalazie, iar testele manometrice ale intestinului subțire pentru pseudoobstrucție. O capsulă wireless este acum disponibilă pentru a măsura tranzitul și activitatea contractilă a stomacului, intestinului subțire și colonului într-un singur test. Manometria anorectală, cu testarea unui balon de expulzie, este utilizată pentru incontinența inexplicabilă sau constipația dată de disfuncția la evacuare. Manometria anorectală și electromiografia evaluează, de asemenea, funcția anală din incontinența fecală.

Manometria biliară testează disfuncția sfincterului Oddi cu durere biliară inexplicabilă. Măsurarea hidrogenului din respirație în timpul postului și după încărcarea orală cu mono- sau oligozaharide poate verifica intoleranța pentru carbohidrați și suprainfecția bacteriană a intestinului subțire.

TRATAMENT Bolile gastrointestinale

Opțiunile de management pentru pacientul cu boală GI depind de cauza simptomelor. Tratamentele disponibile includ modificări ale dietei alimentare, medicamente, endoscopie intervențională sau tehnici radiologice, chirurgie și terapii orientate spre influențele externe.

MODIFICĂRI NUTRIȚIONALE Modificările dietetice pentru bolile gastrointestinale includ tratamente care doar reduc simptomele, terapii care corectează defectele patologice și măsuri care înlocuiesc aportul normal de alimente cu formule parenterale sau enterale. Modificările care ameliorează simptomele, dar nu inversează afecțiunile organice includ restricția de lactoză pentru deficitul de lactază, mesele lichide în gastropareză, restricția de carbohidrați în sindromul de dumping și diete bogate în fibre în sindromul de intestin iritabil. Dieta fără gluten pentru boala celiacă exemplifică o modificare care ajută ca terapie primară pentru a reduce inflamația mucoasei. Trigliceridele enterale cu lanț mediu înlocuiesc grăsimile în sindromul de intestin scurt sau din afecțiunile ileale severe. Administrarea de mese lichide printr-o gastrostomă este realizată la cei care nu pot înghiți normal. Hrănirea enterală printr-o jejunostomie se realizează pentru sindroamele de tulburare a motilității gastrice care fac imposibilă hrănirea prin stomac. Alimentația intravenoasă este practicată la pacienții cu afecțiune generalizată intestinală care nu pot tolera sau nu pot fi susținuți prin nutriția enterală.

FARMACOTERAPIE Câteva medicamente sunt disponibile pentru a trata bolile gastrointestinale. Resurse considerabile ale îngrijirii medicale sunt cheltuite pe remedii care se pot achiziționa fără prescripție medicală. Multe clase de medicamente prescrise sunt oferite ca terapie pe termen scurt sau lung pentru bolile GI. O mulțime de tratamente alternative au câștigat popularitate în afecțiunile GI pentru care terapiile tradiționale oferă o incompletă alinare.

Medicamentele care se pot cumpăra fără prescripție medicală Medicamentele care se pot cumpăra la liber sunt rezervate pentru simptomele GI ușoare. Antiacidele și antagoniștii de histamină H_2 reduc simptomele în refluxul gastroesofagian și în dispepsie, pe când medicamentele antiflatulență și adsorbanții reduc simptomele gazoase. Inhibitorii de acid mai potenți cum ar fi inhibitorii pompei de protoni sunt acum disponibili fără prescripție medicală pentru tratamentul bolii cronice de reflux gastroesofagian (BRGE). Suplimentele de fibre, laxativele, clismele sunt utilizate pentru constipație. Laxativele sunt clasificate ca stimulente, agenți osmotici (inclusiv preparatele izotonice care conțin polietilen glicol) și zaharuri care sunt slab absorbite. Agenții antidiareici eliberați fără prescripție medicală includ subsalicilat de bismut, combinații caolin-pectină și loperamidă. Suplimentele enzimatice includ pastile de lactază pentru intoleranța la lactoză și α-galactozidaza bacteriană pentru a trata excesul de gaze. În general, utilizarea unui preparat care nu necesită prescripție medicală pentru mai mult timp pentru simptome persistente cronice ar trebui să fie supravegheată de medic.

Medicamentele cu prescripție Medicamentele prescrise pentru bolile GI sunt o preocupare majoră a companiilor farmaceutice. Inhibitorii de acizi puternici, inclusiv medicamentele care inhibă pompa de protoni, sunt utilizați pentru refluxul acid atunci când medicamentele disponibile fără prescripție sunt inadecvate. Agenții citoprotectori sunt folosiți rar pentru ulcere de tract digestiv superior. Medicamentele prokinetice stimulează propulsia GI în gastropareză și pseudoobstrucție. Medicamentele proseceretoare sunt prescrise pentru constipația refractară la alți agenți. Antidiareicele prescrise includ medicamente opiacee, anticolinergice antispasmodice, triciclice, lianți ai acizilor biliari și antagoniștii de serotonină. Antispasticele și antidepresivele sunt, de asemenea, utile pentru durerile abdominale funcționale, în timp ce narcoticele sunt folosite pentru controlul durerii în afecțiunile organice precum boala malignă diseminată și pancreatita cronică. Antiemeticele din mai multe clase reduc greața și vărsăturile. Enzimele pancreatice puternice scad malabsorbția și durerea din boala pancreatică. Medicamentele antisecretorii, cum ar fi octreotidul analog somatostatinei, tratează stările hipersecretorii. Antibioticele tratează boala ulceroasă secundară infecției cu *Helicobacter pylori*, diareea infecțioasă, diverticulita, suprainfecția bacteriană intestinală și boala Crohn. Unele cazuri de sindrom de intestin iritabil (în special cele cu diaree) răspund la tratamentul cu antibiotice neresorbabile. Medicamentele antiinflamatoare și imunosupresoare sunt utilizate în colita ulceroasă, boala Crohn, colita microscopică, boala celiacă refractară și vasculita intestinală. Chimioterapia cu sau fără radioterapie este utilizată

pentru tumorile maligne GI. Cele mai multe carcinoame GI răspund slab la astfel de terapii, în timp ce limfoamele pot fi vindecate cu astfel de intervenții.

Terapiile alternative Tratamentele alternative sunt comercializate pentru a trata anumite simptome gastrointestinale. Ghimbirul, presopunctura și acupunctura au fost utilizate pentru greață, în timp ce piridoxina a fost investigată pentru greața din primul trimestru de sarcină. Probioticele care conțin culturi bacteriene active sunt folosite ca adjuvante în unele cazuri de diaree infecțioasă și în sindromul intestinului iritabil. Probioticele care hrănesc selectiv bacteriile benigne din lumen pot avea, în cele din urmă, beneficii și în tulburările funcționale. Preparatele cu enzime pancreatice cu potență scăzută sunt vândute ca adjuvante digestive generale, dar sunt puține dovezi pentru a sprijini eficacitatea lor.

TERAPIILE ENTERALE/ENDOSCOPIE ȘI RADIOLOGIE INTERVENȚIONALĂ Intervențiile luminale simple sunt de obicei realizate pentru bolile gastrointestinale. Aspirația prin tubul nazogastric decomprimă intestinul superior în ileus sau în obstrucția mecanică. Lavajul nazogastric cu soluție salină sau apă la pacientul cu hemoragie GI superioară determină viteza sângerării și ajută evacuarea sângelui înainte de endoscopie. Hrănirea enterală poate fi inițiată printr-un tub nazogastric sau nazoenteric. Clismele evacuează fecalomul sau asistă la evacuarea gazelor din pseudoobstrucția acută a colonului. Un tub rectal poate fi plasat pentru aerisirea colonului distal în pseudoobstrucția colonică și în alte tulburări de distensie ale colonului.

Pe lângă rolul său în diagnostic, endoscopia are utilizări terapeutice în anumite afecțiuni. Tehnicile de cauterizare pot opri hemoragia din ulcer, malformații vasculare și tumori. Injectarea cu substanțe vasoconstrictoare sau sclerozante este utilizată pentru ulcerele sângerânde, malformațiile vasculare, varice și hemoroizi. Bandarea endoscopică a varicelor și a hemoroizilor cu benzi constrictoare oprește hemoragia din aceste locuri, în timp ce clipsurile plasate endoscopic pot bloca locurile de sângerare arterială. Endoscopia poate elimina polipii sau tumorile maligne care îngustează lumenul. Tehnicile de rezecție endoscopică a mucoasei și tehnicile prin radiofrecvență pot înlătura sau vaporiza unele cazuri de esofag Barrett cu displazie. Sfincterotomia endoscopică a ampulei Vater îmbunătățește simptomele de coledocolitiază. Obstrucția lumenului intestinal și a arborelui pancreato-biliar sunt ameliorate prin dilatarea endoscopică sau prin plasarea unor stenturi de plastic sau din metal expandabil. În unele cazuri de pseudoobstrucție colonică acută, colonoscopia este utilă pentru a elimina gazele din lumen. În sfârșit, endoscopia este utilizată frecvent pentru inserția tuburilor de hrănire.

Tehnicile radiologice sunt, de asemenea, utile în bolile gastrointestinale. Embolizarea angiografică sau vasoconstricția scad sângerarea din locurile ce nu pot fi supuse unei intervenții endoscopice. Dilatarea sau stentarea cu ghidaj fluoroscopic ameliorează stricturile luminale. Clismele cu substanță de contrast pot reduce volvulusul și pot evacua aerul din pseudoobstrucția acută a colonului. CT și ecografia ajută la drenarea colecțiilor lichidiene, în multe cazuri eliminând necesitatea unei intervenții chirurgicale. Colangiografia percutanată transhepatică ameliorează obstrucția biliară când ERCP este contraindicat. Litotripsia poate fragmenta calculii biliari la pacienții care nu sunt candidați pentru o intervenție chirurgicală. În unele cazuri, abordările radiologice oferă avantaje peste endoscopie pentru plasarea gastroenterostomei. În cele din urmă, cateterele centrale venoase pentru nutriție parenterală pot fi plasate folosind tehnici radiografice.

CHIRURGIA Chirurgia este realizată pentru a vindeca boli, pentru a controla simptomele care nu se ameliorează, pentru a menține nutriția sau pentru paliația neoplasmelor inoperabile. Colita ulcerativă, diverticulita, colecistita, apendicita și abcesul intraabdominal care nu răspund la medicație sunt curabile prin intervenție chirurgicală, în timp ce în boala Crohn doar controlul simptomelor fără tratament este posibil. Chirurgia este indicată pentru complicațiile ulcerului precum hemoragia, obstrucția sau perforația și obstrucția intestinală care persistă după îngrijirea conservatoare. Fundoplicatura joncțiunii gastroesofagiene este efectuată pentru esofagita ulcerativă severă și pentru refluxul acid simptomatic refractar la medicație. Acalazia răspunde la operații care scad presiunea sfincterului esofagian inferior. Au fost introduse operații pentru tulburările motorii, inclusiv implantarea de stimulatori electrici pentru gastropareză și aparate electrice și sfincter artificiale pentru incontinența fecală. Chirurgia poate fi necesară pentru a plasa o jejunostomie pentru hrănirea enterală pe termen lung. Momentul de efectuare a intervenției chirurgicale depinde de starea clinică. În toate cazurile, beneficiile chirurgicale trebuie puse în balanță cu posibilele complicații postoperatorii.

TERAPIA DIRECȚIONATĂ SPRE INFLUENȚELE EXTERNE În unele afecțiuni, simptomele GI răspund la tratamente direcționate spre exteriorul tractului gastrointestinal. Terapiile psihologice precum psihoterapia, modificarea comportamentului, hipnoza și biofeedback-ul și-au arătat eficacitatea în afecțiunile intestinale funcționale. Pacienții cu disfuncții psihologice semnificative și cei cu răspuns scăzut la tratamentele orientate spre intestin sunt mai susceptibili să beneficieze de această formă de terapie.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 12

ENDOSCOPIA GASTROINTESTINALĂ

Louis Michel Wong Kee Song ■ Mark Topazian

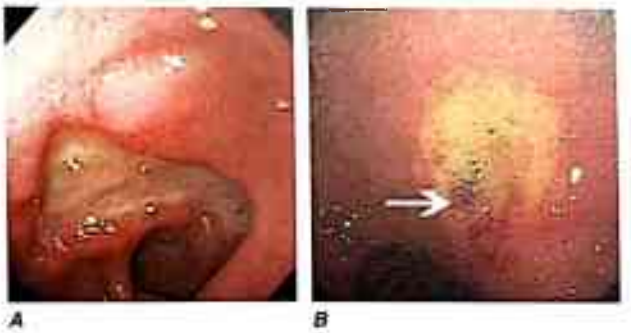
Endoscopia gastrointestinală a fost încercată de peste 200 ani, dar introducerea gastroscopului semirigid la mijlocul secolului XX a marcat începutul epocii moderne a endoscopiei. De atunci, progresele rapide în tehnologia endoscopică au dus la schimbări dramatice în diagnosticul și tratamentul multor boli digestive. Dispozitivele endoscopice inovatoare și noile modalități de tratament endoscopic continuă să extindă utilizarea endoscopiei în îngrijirea pacientului.

Endoscoapele flexibile oferă fie o imagine optică (transmisă printr-un grup de fibre optice), fie o imagine video electronică (generată de un dispozitiv de încărcare cuplat în vârful endoscopului). Controlul operatorului permite devierea vârfului endoscopului, grupul de fibre optice aduc lumina la vârful endoscopului și canale de lucru permit spălarea, aspirarea și trecerea instrumentelor. Modificările progresive ale diametrului și ale rigidității endoscoapelor au îmbunătățit ușurința și toleranța pacientului la endoscopie.

PROCEDURI ENDOSCOPICE

ENDOSCOPIA SUPERIOARĂ

Endoscopia superioară, numită și esofagogastroduodenoscopie (EGD), este realizată prin trecerea unui endoscop flexibil prin gură în esofag, stomac, bulb duodenal și porțiunea a doua a duodenului. Procedura este metoda cea mai bună de examinare a mucoasei gastrointestinale superioare. În timp ce radiografiile seriate ale tractului gastrointestinal superior au o acuratețe similară pentru diagnosticul ulcerului duodenal (Fig. 12-1), EGD este superioară pentru detectarea ulcerelor gastrice (Fig. 12-2) și a leziunilor mucoase plate precum esofagul Barrett (fig 12-3) și permite biopsii directe și terapie endoscopică. Sedarea intravenoasă este administrată majorității pacienților în Statele Unite pentru a ușura anxietatea și disconfortul procedurii, deși în multe



A B

FIGURA 12-1
Ulcere duodenale. ***A.*** Ulcer cu o bază curată. ***B.**** Ulcer cu un vas vizibil (*săgeată*) la un pacient cu hemoragie recentă.

țări, EGD este realizată în mod obișnuit doar cu anestezie faringiană topică. Toleranța pacientului pentru o EGD nesedat este îmbunătățită de utilizarea unui endoscop foarte subțire, cu diametrul de 5 mm, ce poate fi trecut transoral sau transnazal.

A B

FIGURA 12-2
Ulcere gastrice. ***A.*** Ulcer gastric benign. ***B.*** Ulcer gastric malign implicând curbura mare a stomacului.

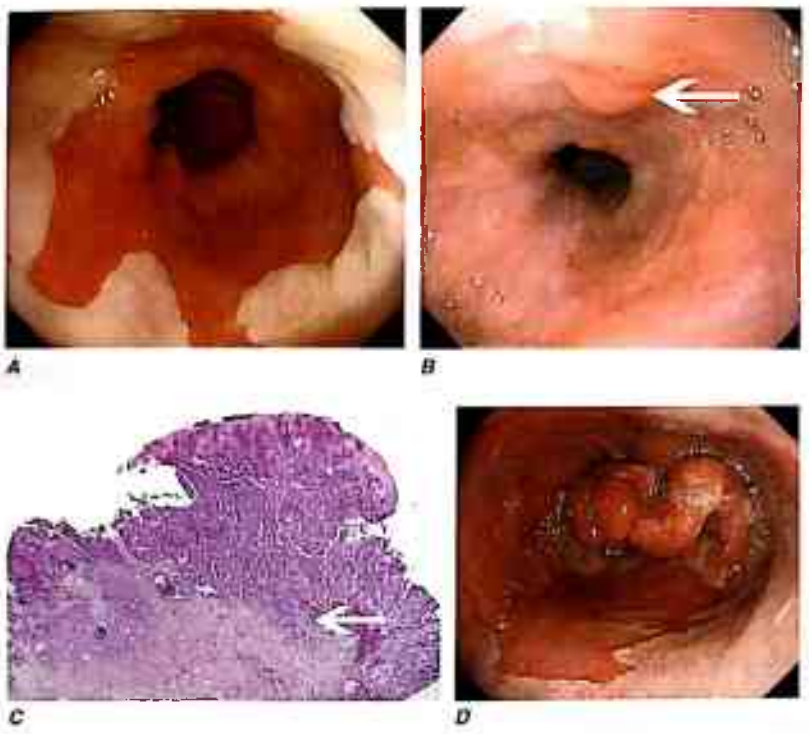


FIGURA 12-3
Esofagul Barrett. *A.* Plăci roz pe mucoasa Barrett extinse proximal de joncțiunea gastroesofagiană. ***B.*** Esofag Barrett cu un nodul suspect (*săgeată*), identificat în timpul unei endoscopii de urmărire. ***C.*** Descoperire histologică a adenocarcinomului intramucos din nodulul rezecat endoscopic. Tumora se extinde în submucoasa esofagiană (*săgeată*). ***D.*** Esofag Barrett cu adenocarcinom avansat local.

COLONOSCOPIA

Colonoscopia este realizată trecând un colonoscop flexibil prin canalul anal în rect și colon. Cecul este atins în > 95% dintre cazuri și ileonul terminal poate fi adesea examinat. Colonoscopia este standardul de aur pentru diagnosticul bolii mucoasei colonice. Colonoscopia are o sensibilitate mai mare decât tranzitul baritat pentru colită (Fig. 12-4), polipi (Fig. 12-5) și cancer (Fig. 12-6). Colonografia CT este o tehnologie nouă care rivalizează cu acuratețea colonoscopiei pentru detectarea polipilor și a cancerului. Sedarea conștientă este de obicei administrată în Statele Unite, deși, în multe cazuri, un pacient dornic și un examinator experimentat pot realiza procedura fără sedare.

SIGMOIDOSCOPIA FLEXIBILĂ

Sigmoidoscopia flexibilă este asemănătoare colonoscopiei, dar vizualizează doar rectul și o porțiune variabilă a colonului stâng, de obicei 60 de cm de la limita anală. Această procedură determină crampe abdominale, dar este scurtă și, de obicei, este realizată fără sedare. Sigmoidoscopia flexibilă este utilizată în principal pentru evaluarea diareei și a sângerărilor rectale.

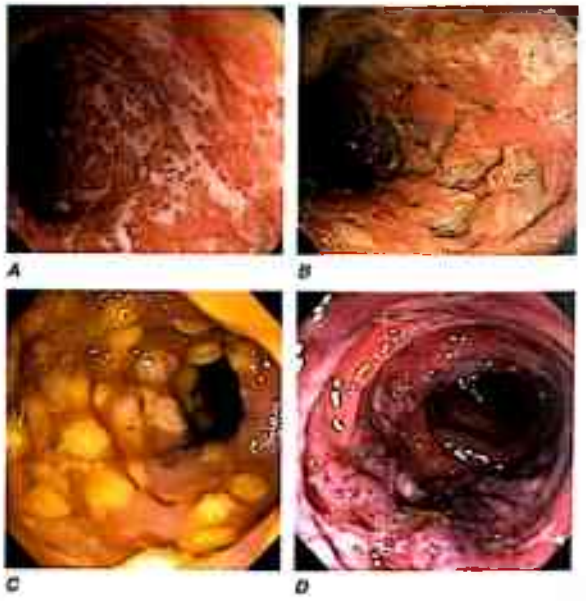


FIGURA 12-4
Cauze de colită. *A.* Colită ulcerativă cronică cu ulcerații difuze și exsudate. ***B.*** Colită Crohn severă cu ulcere adânci. ***C.*** Colită pseudomembranoasă cu pseudomembrane galbene, aderente. ***D.*** Colită ischemică cu zone de mucoasă edematiată, hemoragie subepitelială și cianoză.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

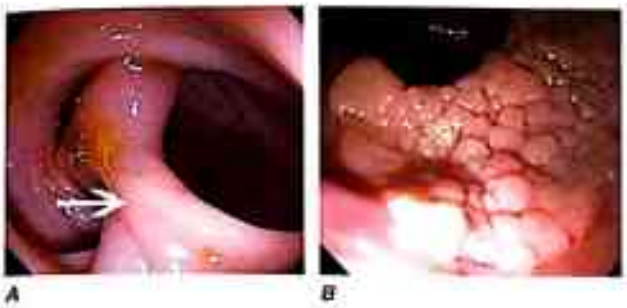


FIGURA 12-5
Polipi colonici. ***A.*** Polip colonic pedunculat pe un pedunculi gros, acoperit de o mucoasă normală (*săgeată*). ***B.*** Polip sesil rectal.

FIGURA 12-6
Adenocarcinom colonic crescut în lumen.

ENDOSCOPIA INTESTINULUI SUBȚIRE

În prezent, sunt utilizate trei tehnici pentru a evalua intestinul subțire, cel mai frecvent la pacienții care prezintă o presupusă sângerare a acestuia. Pentru *endoscopia cu capsulă*, pacientul înghite o capsulă de unică folosință care conține un oxid de siliciu metalic complementar (CMOS) și un cip pentru cameră. Imaginile color statice (Fig. 12-7) sunt transmise wireless la un receptor extern de mai multe cadre pe secundă până când bateria capsulei este epuizată sau până este eliminată în toaletă. Deși capsula endoscopică permite vizualizarea mucoasei jejunale și ileale dincolo de raza unui endoscop convențional, aceasta rămâne numai o procedură de diagnostic până în prezent.

Enteroscopia „prin împingere" se face cu un endoscop lung, similar ca design cu un endoscop superior. Enteroscopul este împins în jos pe intestinul subțire, uneori cu ajutorul unui tub exterior rigid care se întinde de la gură până la intestinul subțire. De obicei, este atins jejunul proximal până la mijloc, iar un instrument al canalului endoscopului permite biopsii sau terapie endoscopică.

FIGURA 12-7
Capsulă endoscopică – imagine de ectazie vasculară jejunală.

Inserția mai adâncă în intestinul subțire poate fi realizată printr-un balon simplu sau dublu de enteroscopie sau prin enteroscopie spirală (Fig. 12-8). Aceste instrumente permit plierea intestinului subțire pe tubul exterior. Cu enteroscopia asistată de balon, întregul intestin subțire poate fi vizualizat la unii pacienți atunci când ambele rute de inserție.

FIGURA 12-8
Radiografia unui enteroscop cu dublu balon în intestinul subțire.

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 12-9
Strictură ileală proximală indusă de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) diagnosticată prin endoscopia cu dublu balon. *A.* Strictura ileală determină simptome obstructive. ***B.*** Dilatația cu balon a stricturii ileale ***C.*** Aspectul stricturii după dilatație.

orală și anală, sunt utilizate. Biopsiile și terapia endoscopică pot fi realizate în timpul vizualizării intestinului subțire.

COLANGIOPANCREATOGRAFIA ENDOSCOPICĂ RETROGRADĂ (ERCP)

În timpul ERCP, un endoscop cu vedere laterală este trecut prin gură în duoden, ampula lui Vater este identificată și canulată cu un cateter subțire de plastic și o substanță de contrast radiologică este injectată în ductul biliar și în ductul pancreatic sub control fluoroscopic (Fig. 12-10). Atunci când este indicat, sfincterul Oddi poate fi deschis utilizând tehnica sfincterotomiei endoscopice (Fig. 12-11). Calculii pot fi recuperați din ducte, pot fi realizate biopsii, stricturile pot fi dilatate și/sau stentate (Fig. 12-12) și fisurile ductale pot fi stentate (Fig. 12-13). ERCP este adesea realizat pentru terapie, dar rămâne important în diagnostic, în special pentru stricturile ductale și calculii din ductul biliar.

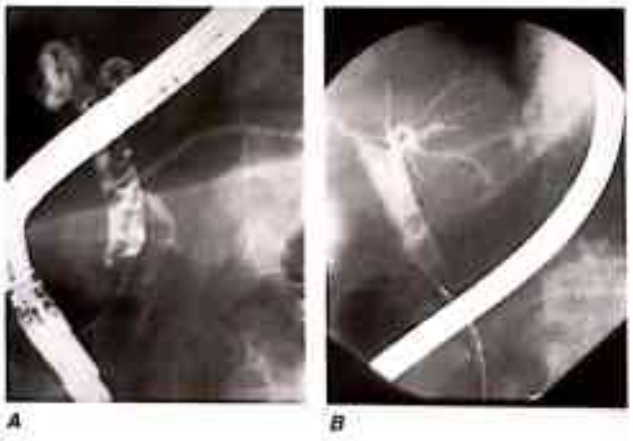


FIGURA 12-10
Colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP) pentru calculii din ductul biliar și colangită. *A.* Calculii fațetați din ductul biliar sunt evidențiați în canalul biliar comun. ***B.*** După sfincterotomia endoscopică, calculii sunt extrași cu extractorul de calculi Dormia. Un mic abces comunică cu ductul stâng hepatic.

ULTRASONOGRAFIA ENDOSCOPICĂ (EUS)

EUS utilizează transductori cu ultrasunete de frecvență înaltă încorporați în vârful endoscopului flexibil. Sunt obținute imagini ultrasonografice ale peretelui și ale organelor vecine, vase și noduli limfatici. Scăzând adâncimea penetrației ultrasunetului și aducând transductorul ultrasonografic aproape de aria de interes prin endoscopie, sunt obținute

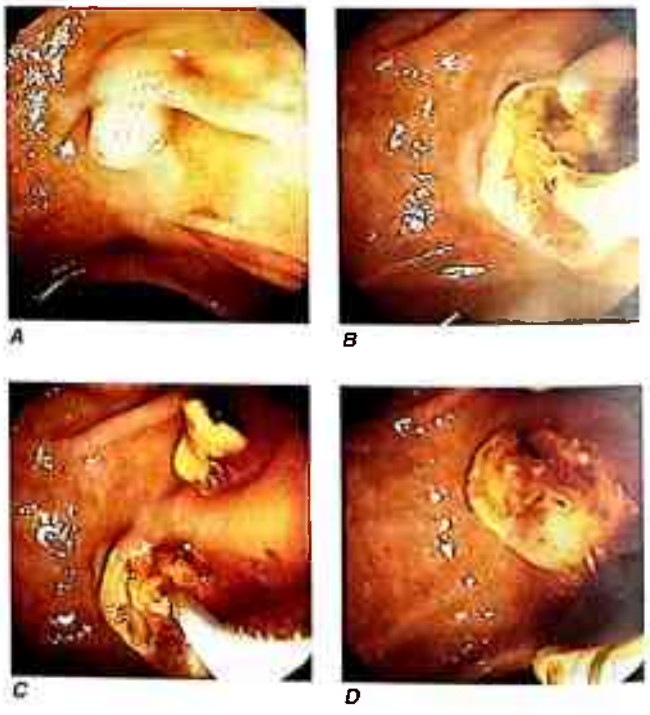


FIGURA 12-11
Sfincterotomie endoscopică *A.* Ampula lui Vater cu un aspect normal. ***B.*** Sfincterotomia este realizată cu electrocauterul. ***C.*** Calculii ductului biliar sunt extrași cu un cateter cu balon. ***D.*** Aspectul final al sfincterotomiei.

Scanned with OKEN Scanner

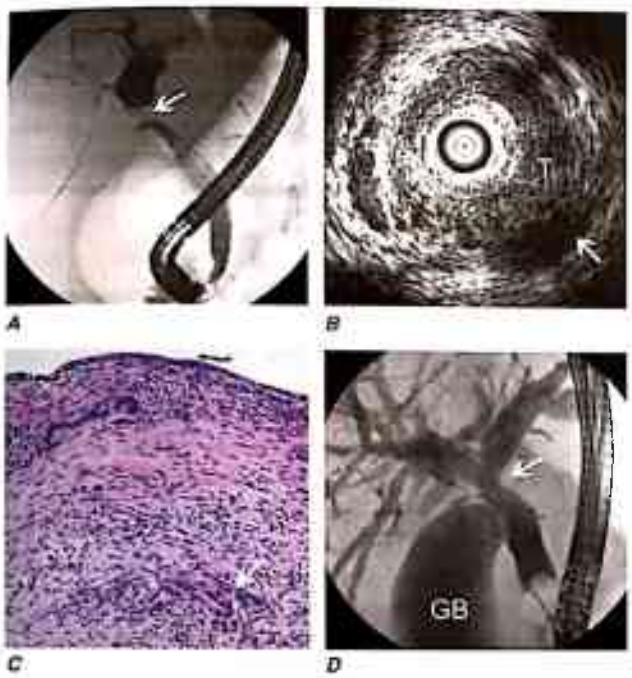


FIGURA 12-12

Diagnosticul endoscopic, stadializarea și paliația unui colangiocarcinom hilar. ***A.*** Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) la un pacient cu icter obstructiv arată o strictură aparent malignă a confluenței biliare, extinzându-se în ductele intrahepatice drept și stâng. ***B.*** Ultrasonografia intraductală a stricturii biliare arată o îngroșare marcată a peretelui ductului biliar dată de tumoră (T), cu încastrarea parțială a arterei hepatice (*săgeată*). ***C.*** Biopsia intraductală obținută în timpul ERCP arată celule maligne infiltrate în submucoasa peretelui ductului biliar (*săgeată*). ***D.*** Plasarea endoscopică a unui stent metalic bilateral cu extindere proprie (*săgeată*) ușurează obstrucția biliară. GB, veziculă biliară. *(Imaginea C – prin amabilitatea dr. Thomas Smyrk, cu permisiune).*

FIGURA 12-13

Scurgerea bilei (*săgeată*) dintr-un duct Luschka după colecistectomie laparoscopică. Substanța de contrast se scurge dintr-un duct mic intrahepatic drept în fosa vezicii biliare, apoi trece într-un cateter de drenaj percutanat „în coadă de porc".

imagini de mare rezoluție. EUS oferă cele mai precise stadializări locale preoperatorii ale malignităților esofagiene, pancreatice și rectale (Fig. 12-14), deși nu detectează metastazele mai distante. EUS este, de asemenea, util pentru diagnosticul calculilor de duct biliar, a bolii veziculei biliare, a leziunilor submucoasei gastrointestinale și a pancreatitei cronice. Aspirația cu ac subțire și biopsiile centrale ale formațiunilor și ale ganglionilor limfatici din mediastinul posterior, abdomen, pancreas, retroperitoneu și pelvis pot fi obținute prin ghidarea cu EUS (Fig. 12-15).

CHIRURGIA ENDOSCOPICĂ TRANSLUMINALĂ PRIN ORIFICIILE NATURALE (NOTES)

NOTES este o colecție de metode în continuă transformare ce implică trecerea endoscopului sau a accesoriilor sale prin peretele tractului gastrointestinal (de exemplu, stomac) pentru a realiza intervenții de diagnostic sau terapeutice. Unele proceduri NOTES precum gastrotomia endoscopică percutanată (PEG) sau necrozectomia endoscopică a necrozei pancreatice sunt proceduri clinice recunoscute, altele, precum apendicectomia endoscopică, colecistectomia și ligatura tubară, sunt în dezvoltare, iar aplicația lor clinică finală este în prezent neclară. NOTES este în prezent un domeniu de inovație intensă și cercetare endoscopică.

RISCURILE ENDOSCOPIEI

Medicamentele utilizate în timpul sedării conștiente pot provoca deprimare respiratorie sau reacții alergice. Toate procedurile endoscopice au un anumit risc de hemoragie și perforație gastrointestinală. Aceste riscuri sunt destul de mici pentru endoscopia superioară și colonoscopia de diagnostic (< 1:1 000 de proceduri), deși riscul este la fel de mare ca 2:100 atunci când sunt efectuate proceduri terapeutice precum polipectomia, controlul hemoragiei sau dilatarea stricturii. Sângerarea și perforarea sunt rare în cazul sigmoidoscopiei flexibile. Riscurile pentru EUS diagnostică (fără aspirație pe ac) sunt similare cu riscurile endoscopiei superioare diagnostice.

Complicațiile infecțioase sunt neobișnuite în cazul celor mai multe proceduri endoscopice. Unele proceduri au o incidență crescută a bacteriemiei postprocedurale și antibioterapia profilactică poate fi indicată (**Tabelul 12-1**).

ERCP are riscuri suplimentare. Pancreatita apare la aproximativ 5% dintre pacienții care au suferit ERCP și la 25% dintre pacienții cu disfuncție a sfincterului Oddi. Pacienții tineri anicterici, cu ducte normale, au un risc crescut. Pancreatita post-ERCP este de obicei ușoară și autolimitantă, dar rareori poate duce la spitalizare prelungită, chirurgie, diabet zaharat sau deces. Apare sângerare în 1% dintre sfincterectomiile endoscopice. Colangita ascendentă, infecția pseudochistului, perforarea retroperitoneală sau abcesul pot apărea ca urmare a ERCP.

Scanned with OKEN Scanner

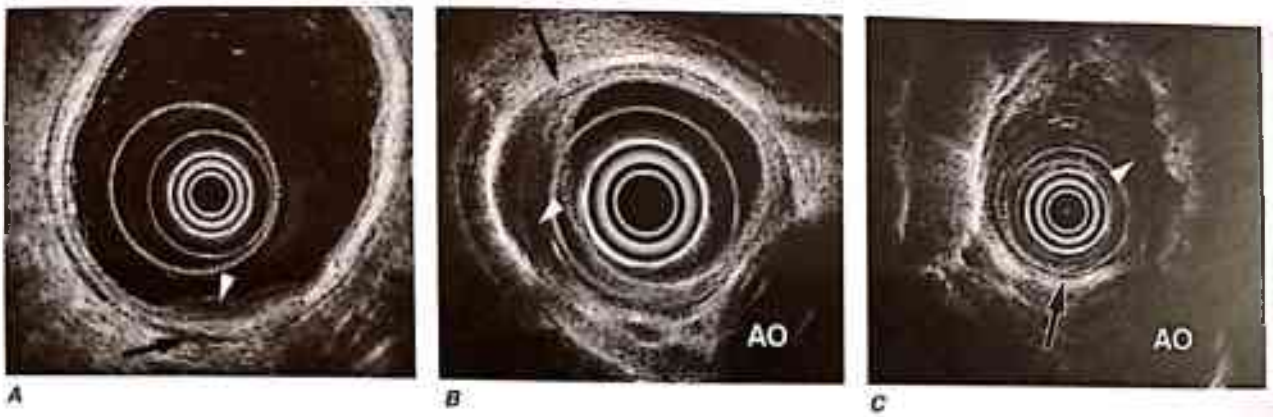


FIGURA 12-14
Stadializarea locală a cancerelor gastrointestinale prin ultrasonografie endoscopică. În fiecare exemplu, vârful alb de săgeată marchează tumora primară, iar săgeata neagră indică musculara proprie (mp) a peretelui intestinal. ***A.*** Cancer gastric T1. Tumora nu invadează mp. ***B.*** Cancer esofagian T2. Tumora invadează mp. ***C.*** Cancer esofagian T3. Tumora se extinde prin mp în țesutul înconjurător și se învecinează focal cu aorta. Ao, aortă.

FIGURA 12-15
Aspirația cu ac fin (FNA) ghidată prin ultrasonografie endoscopică (EUS). ***A.*** Imaginea ultrasonografică a unui ac de calibru 22 trecut prin peretele duodenal și poziționat într-o formațiune hipoecogenă a capului pancreasului. ***B.*** Imagine microscopică a aspiratului de celule maligne. (*Imaginea B – prin amabilitatea dr. Michael R. Henry, cu permisiune*).

Plasarea tubului de gastrotomie percutanată în timpul EGD este asociată cu o incidență de 10-15% de complicații, cel mai adesea infecții de plagă. Fasceita, pneumonia, sindromul de compartiment și leziunea colonică rezultă din plasarea tubului de gastrotomie.

ENDOSCOPIA DE URGENȚĂ

HEMORAGIA GASTROINTESTINALĂ ACUTĂ

Endoscopia este o tehnică importantă de diagnostic și tratament pentru pacienții cu hemoragie gastrointestinală acută. Deși sângerarea gastrointestinală se oprește spontan în cele mai multe cazuri, unii pacienți vor avea hemoragie persistentă sau recurentă care poate fi amenințătoare de viață. Predictorii clinici pentru resângerare ajută la identificare pacienților care vor beneficia cel mai probabil de endoscopia de urgență și de hemostaza endoscopică, angiografică și chirurgicală.

Evaluarea inițială

Evaluarea inițială a pacientului cu sângerare se concentrează pe amploarea hemoragiei așa cum este reflectată de semnele vitale posturale, frecvența hematemezei sau a melenei și (în unele cazuri) de constatările la lavajul nazogastric. Hematocritul și hemoglobina scăzute apar după simptomele clinice și nu sunt indicatoare de încredere ale amplorii sângerării acute. Această evaluare inițială, finalizată cu mult înainte ca sursa de sângerare să fie identificată cu precizie, ghidează îngrijirea de susținere imediată a pacientului și ajută la determinarea momentului pentru endoscopie. Severitatea hemoragiei inițiale este cea mai importantă indicație pentru endoscopia de urgență, deoarece o sângerare inițială importantă crește probabilitatea de sângerare în curs de desfășurare sau recurentă. Pacienții cu hipotensiune arterială în repaus, hematemeze repetate, aspirat nazogastric cu sânge, care nu se limpezește cu volum mare de lavaj sau cu schimbări ortostatice ale semnelor vitale, sau cei care necesită transfuzii de sânge, au indicație pentru endoscopie de urgență. În plus, pacienții cu ciroză, coagulopatie sau insuficiență respiratorie sau renală, precum și cei peste 70 de ani sunt mult mai susceptibili de a avea resângerări semnificative.

Evaluarea la patul pacientului poate, de asemenea, sugera o sursă superioară sau inferioară de hemoragie gastrointestinală la majoritatea pacienților. Peste 90% dintre pacienții cu melenă sângerează proximal de ligamentul Treitz și aproximativ 90% dintre pacienții cu hematochezie sângerează din colon. Melena poate să apară ca urmare a hemoragiei intestinului subțire sau a colonului drept, în special la pacienții vârstnici cu tranzit colonic lent. În schimb, unii pacienți cu hematochezie masivă pot sângera de la o

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 12-1

PROFILAXIA ANTIBIOTICĂ PENTRU PROCEDURILE ENDOSCOPICE

AFECȚIUNE	PROCEDURA DE EFECTUAT	SCOPUL PROFILAXIEI	PROFILAXIA ANTIBIOTICĂ PERIPROCEDURALĂ
Toate afecțiunile cardiace	Orice procedură endoscopică	Prevenția endocarditei infecțioase	Neindicată
Obstrucția ductului biliar în absența colangitei	ERCP cu drenaj complet	Prevenția colangitei	Nerecomandată
Obstrucția ductului biliar în prezența colangitei	ERCP cu drenaj anticipat incomplet (de exemplu, PSC, stricturi hilare)	Prevenția colangitei	Recomandată; se continuă antibioticele după procedură
Colecție lichidiană pancreatică sterilă (de exemplu, pseudochist, necroză) care comunică cu ductul pancreatic	ERCP	Prevenția infecției chistului	Recomandată
Colecție lichidiană pancreatică sterilă	Drenaj transmural	Prevenția infecției chistului	Recomandată
Leziune solidă de-a lungul tractului GI superior	EUS-FNA	Prevenția infecției locale	Nerecomandată[a]
Leziune solidă de-a lungul tractului GI inferior	EUS-FNA	Prevenția infecției locale	Date insuficiente pentru a face o recomandare fermă[b]
Leziune chistică de-a lungul tractului GI (inclusiv mediastin)	EUS-FNA	Prevenția infecției chistului	Recomandată
Toți pacienții	Plasare endoscopică percutanată a unui tub de hrănire	Prevenția infecției peristomale	Recomandată
Ciroză cu sângerare GI acută	Necesară pentru toți pacienții, indiferent de procedura endoscopică	Prevenția complicațiilor infecțioase și reducerea mortalității	După internare[c]
Grefă vasculară sintetică și alte dispozitive cardiovasculare nonvalvulare	Orice procedură endoscopică	Prevenția infecției grefelor și a dispozitivelor	Nerecomandată[d]
Proteze articulare	Orice procedură endoscopică	Prevenția artritei septice	Nerecomandată[e]

[a] Rate mici de bacteriemie și infecție locală.
[b] Endoscopistul poate alege de la caz la caz.
[c] Riscul pentru infecția bacteriană asociată cu ciroza și hemoragia GI este bine stabilit.
[d] Nu sunt raportate cazuri de infecție asociate cu endoscopia.
[e] Risc foarte scăzut de infecție.
Abrevieri: ERCP, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă; EUS-FNA, ecografie endoscopică și aspirație cu ac fin; PSC, colangită sclerozantă primară.
Sursă: adaptat după S. Banerjee et al: *Gastrointest Endosc*, 67:719, 2008; cu permisiunea Elsevier.

sursă gastrointestinală superioară precum leziunea gastrică Dieulafoy sau un ulcer duodenal cu tranzit intestinal rapid. Endoscopia superioară timpurie trebuie luată în considerare la acești pacienți.

Endoscopia ar trebui realizată după ce pacientul a fost reechilibrat cu fluide intravenoase și transfuzii dacă a fost necesar. Coagulopatia marcată sau trombocitopenia sunt de obicei tratate înainte de endoscopie, deoarece corecția acestor anomalii poate duce la rezoluția sângerării și tehnicile pentru hemostaza endoscopică sunt limitate la acești pacienți.

Deranjamentele metabolice ar trebui de asemenea rezolvate. Intubarea traheală pentru protecția căilor respiratorii ar trebui luată în considerare înainte de endoscopia superioară la pacienții cu hematemeze repetate și varice hemoragice suspectate.

Cei mai mulți pacienți cu hematochezie impresionantă pot suferi o colonoscopie după o curățare colonică rapidă cu o soluție de polietilen glicol; fluidul preparat poate fi administrat printr-un tub nazogastric. Colonoscopia are un randament de diagnostic mai mare decât scanările cu nucleotid ale sângerărilor sau angiografia în hemoragia gastrointestinală inferioară și terapia endoscopică poate fi aplicată în unele cazuri. Într-o minoritate de cazuri, evaluarea endoscopică este împiedicată de vizualizarea slabă dată de persistența sângerării puternice, cu instabilitate hemodinamică recurentă, și alte tehnici (precum angiografia sau colectomia subtotală

Scanned with OKEN Scanner

emergentă) trebuie realizate. La acești pacienți, hemoragia masivă, cu originea într-o sursă gastrointestinală superioară, ar trebui luată în considerare și endoscopia superioară exclusă. Mucoasa anală și cea rectală ar trebui vizualizate endoscopic devreme în timpul unei hemoragii rectale masive, deoarece leziunile sângerânde din canalul anal sau din apropierea lui care pot fi identificate sunt dificile pentru tehnicile hemostazice transanale endoscopice sau chirurgicale.

Ulcerul peptic

Aspectul endoscopic de ulcer peptic oferă informații utile de prognostic și ghidează necesitatea de terapie endoscopică la pacienții cu hemoragie acută (Fig. 12-16). Un ulcer cu baza curată este asociat cu un risc scăzut de 3-5% de resângerare; pacienții cu melenă și un ulcer curat la bază sunt adesea externați din camera de gardă sau din camera de endoscopie dacă sunt tineri, de încredere și altfel sănătoși. Petele pigmentate plate și cheagurile aderente care acoperă baza ulcerului au un risc de 10 și, respectiv, 20% de resângerare. Terapia endoscopică este adesea luată în considerare pentru un ulcer cu un cheag aderent. Când un dop trombocitar este observat protruzând din peretele unui vas de la baza unui ulcer (așa-numitul cheag-santinelă sau vas vizibil), riscul de resângerare al ulcerului este 40%. Această constatare conduce în general la terapie endoscopică pentru a micșora rata resângerării. Ocazional, este observat jetul activ dintr-un ulcer, cu un risc > 90% de sângerare în curs fără terapie.

În mod tipic, terapia endoscopică a ulcerelor cu stigmate cu risc ridicat scade rata de resângerare la 5-10% dintre cazuri. Sunt disponibile câteva tehnici hemostatice, inclusiv injecția cu epinefrină sau un sclerozant în vas și în jurul lui, „coagularea coaptivă" a vasului din baza ulcerului folosind o sondă termică presată în locul de sângerare, plasarea de hemoclipsuri sau o combinație a acestor modalități. Concomitent cu terapia endoscopică, administrarea unui inhibitor al pompei de protoni scade riscul de resângerare și îmbunătățește evoluția pacientului.

Varicele

Două strategii complementare ghidează terapia varicelor sângerânde: tratamentul local al varicelor hemoragice și tratamentul hipertensiunii portale de bază. Terapiile locale, incluzând scleroterapia endoscopică variceală, ligaturarea endoscopică cu bandă a varicelor și balonul tampon cu un tub Sengstaken-Blakemore, controlează în mod eficient hemoragia acută la majoritatea pacienților, cu toate că terapiile care scad presiunea portală (tratamentul farmacologic, șunturile chirurgicale sau șunturile portosistemice plasate radiologic) joacă, de asemenea, un rol important.

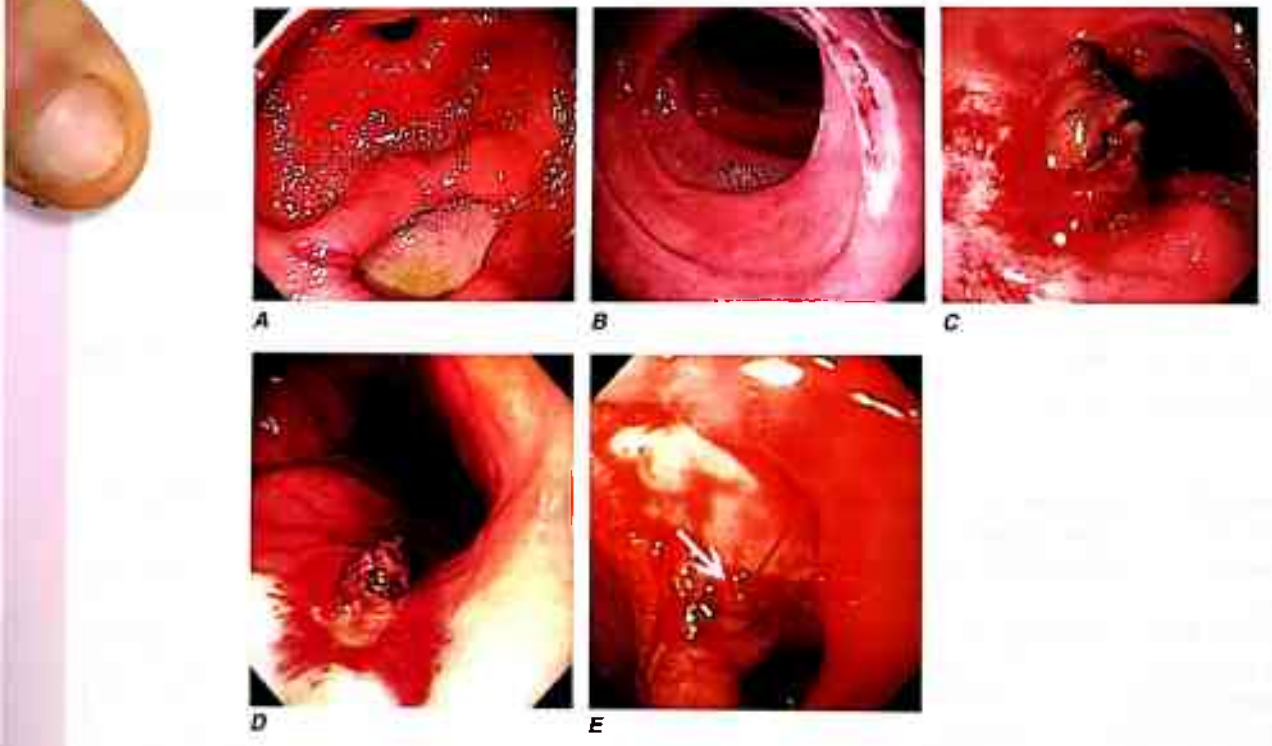


FIGURA 12-16
Stigmate de hemoragie în ulcerul peptic. ***A.*** Ulcer gastric antral cu o bază curată. ***B.*** Ulcer duodenal cu pete pigmentare plate. ***C.*** Ulcer duodenal cu cheag dens aderent. ***D.*** Ulcer gastric cu protuberanță pigmentată/vas vizibil. ***E.*** Ulcer duodenal cu jet activ (*săgeată*).

Scanned with OKEN Scanner

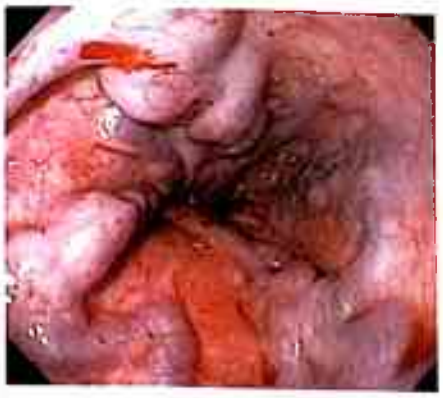


FIGURA 12-17
Varice esofagiene.

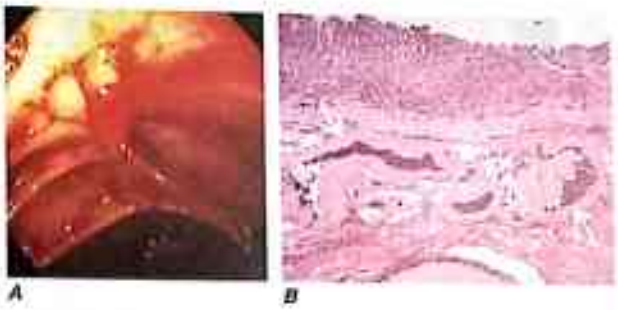


FIGURA 12-19
Leziunea Dieulafoy. ***A.*** Sângerare activă din leziunea jejunală Dieulafoy. ***B.*** Histologia unei leziuni gastrice Dieulafoy. O arteră de calibru persistent (*săgeată*) este prezentă în submucoasa gastrică, imediat sub mucoasă.

Ligaturarea endoscopică variceală (LVL) este indicată pentru prevenția primei sângerări dintr-un varice esofagian mare (Fig. 12-17), în special la pacienții la care beta-blocantele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate (profilaxie primară). EVL este, de asemenea, terapia endoscopică de preferat pentru controlul sângerării active variceale esofagiene și pentru eradicarea ulterioară a varicelor esofagiene (profilaxie secundară). În timpul EVL, un varice este sucționat într-un capac situat la vârful endoscopului și o bandă de cauciuc este eliberată din vârf, ligaturând varicea. Complicațiile EVL, precum ulcerul sângerând postbandare și stenoza esofagiană, sunt rare. Scleroterapia variceală endoscopică (EVS) implică injectarea unei soluții sclerozante, trombogenice în sau lângă varicele esofagiene. EVS controlează, de asemenea, hemoragia acută la cei mai mulți pacienți, dar are o rată mai mare de complicații decât EVL. Aceste tehnici sunt utilizate atunci când varicele sângerează activ în timpul endoscopiei sau (mai frecvent) când varicele sunt singura cauză identificată a hemoragiei acute. Sângerarea din varicele fundice gastrice mari (**Fig. 12-18**) este tratată cel mai bine cu injectarea de cianoacrilat (lipici), deoarece EVL și EVS la aceste varice se asociază cu o rată mare de resângerare. Complicațiile injectării de cianoacrilat includ infecția și embolizarea adezivului în alte organe, precum plămânul, creierul sau splina.

După tratamentul hemoragiei acute, un regim electiv de terapie endoscopică poate fi aplicat cu scopul de a eradica varicele esofagiene și de a preveni resângerarea luni sau ani de zile mai târziu. Totuși, această terapie cronică are mai puțin succes, prevenind resângerarea de lungă durată la aproximativ 50% dintre pacienți. Terapiile farmacologice care scad presiunea portală au eficacitate similară și cele două modalități pot fi combinate.

FIGURA 12-18
Varice gastrice fundice.

Leziunea Dieulafoy

Această leziune numită și arteră de calibru persistent este o arteriolă de calibru mare, care trece imediat sub mucoasa gastrointestinală și sângerează printr-o eroziune punctiformă a mucoasei (**Fig. 12-19**). Leziunea Dieulafoy este observată cel mai frecvent pe curbura mică a stomacului proximal, determină hemoragie arterială impresionantă și poate fi dificil de diagnosticat, fiind adesea recunoscută doar după endoscopii repetate pentru resângere recurentă. Terapia endoscopică precum coagularea termală, este tipic eficientă pentru controlul hemoragiei și ablația vasului de bază odată ce leziunea a fost identificată. Terapiile de salvare precum embolizarea angiografică sau chirurgia de control sunt luate în considerare acolo unde terapia prin endoscopie a eșuat.

Ruptura Mallory-Weiss

O ruptură Mallory-Weiss este o sfâșiere lineară a mucoasei din apropierea sau de-a lungul joncțiunii gastroesofagiene care este adesea asociată cu eructația sau vărsătura (**Fig. 12-20**). Când ruptura distruge o arteriolă submucoasă, poate să apară o hemoragie bruscă. Endoscopia este cea mai bună metodă de diagnostic și ruptura sângerândă activă poate fi tratată endoscopic cu injectarea cu epinefrină, coagulare coaptivă, ligatură cu bandă sau hemoclipsuri. Spre deosebire

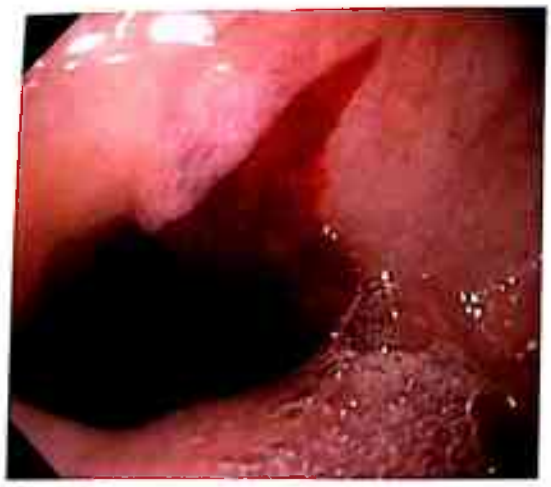


FIGURA 12-20
Ruptură Mallory-Weiss a joncțiunii gastroesofagiene.

de ulcerul peptic, ruptura Mallory-Weiss cu un cheag-santinelă nesângerând la baza sa rareori resângerează și, de aceea, nu necesită terapie endoscopică.

Ectaziile vasculare

Ectaziile vasculare sunt anomalii vasculare mucoase, plate, care sunt cel mai bine diagnosticate prin endoscopie. De obicei, determină pierderi lente de sânge intestinal și apar sporadic sau într-un model de distrbuție bine definit [de exemplu, ectazia vasculară antrală gastrică (GAVE) sau stomacul „în pepene verde"). Ectaziile vasculare cecale (leziuni senile), GAVE și ectaziile rectale induse de radiații răspund frecvent la terapia de ablație endoscopică locală precum coagularea cu plasmă-argon. Pacienții cu ectazie vasculară difuză a intestinului subțire (asociată cu insuficiență renală cronică sau teleangiectazia hemoragică ereditară) pot continua să sângereze în ciuda tratamentului endoscopic al leziunilor ușor accesibile prin endoscopie convențională. Acești pacienți pot fi tratați prin enteroscopie profundă cu terapie endoscopică, tratament farmacologic cu octreotide sau cu estrogen/progesteron, sau enteroscopie intraoperatorie.

Diverticulii colonici

Diverticulii se formează la locul penetrării peretelui muscular colonic de către artere în drumul spre mucoasa colonică (Fig. 12-22). Artera aflată la baza diverticulului poate sângera, determinând hematochezia nedureroasă și impresionantă. Colonoscopia este indicată la pacienții cu hematochezie și hemoragie diverticulară suspectată, deoarece alte cauze de sângerare (precum ectazii vasculare, colită sau cancer colonic) trebuie excluse. În plus, un diverticul sângerând activ poate fi observat și tratat în timpul colonoscopiei.

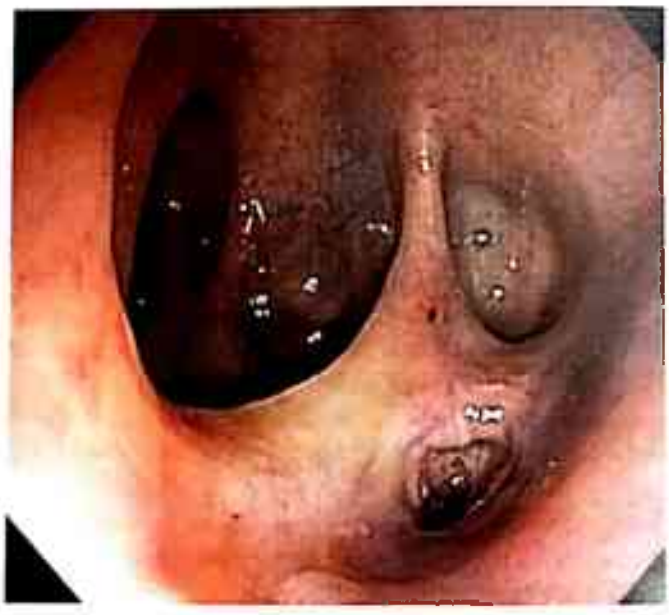


FIGURA 12-22
Diverticuli colonici.

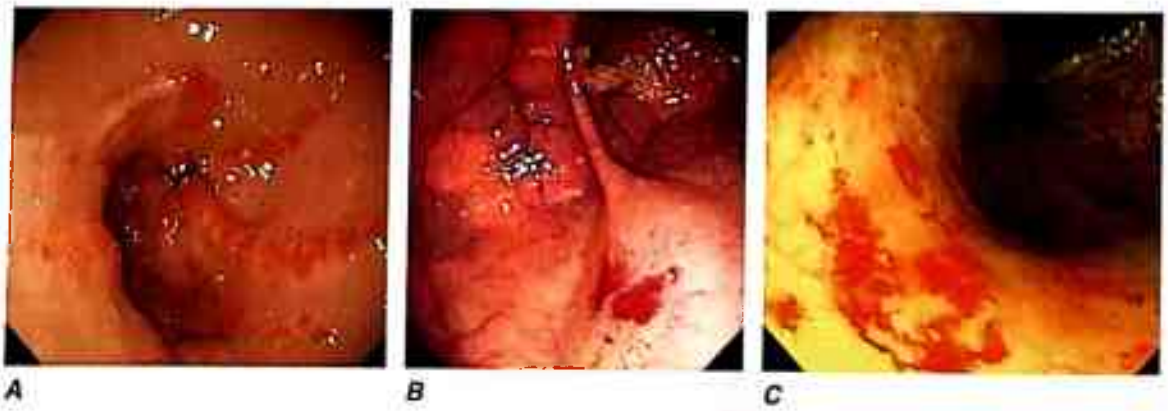


FIGURA 12-21
Ectazii vasculare gastrointestinale. ***A.*** Ectazie vasculară gastrică antrală (stomac în „pepene verde") caracterizată prin benzi de ectazii vasculare plate sau proeminente. ***B.*** Ectazii vasculare cecale. ***C.*** Ectazii vasculare induse de radiații ale rectului la un pacient tratat anterior pentru cancer de prostată.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

OBSTRUCȚIA ȘI PSEUDOOBSTRUCȚIA GASTROINTESTINALĂ

Endoscopia este utilă pentru evaluarea și tratamentul unor forme de obstrucție gastrointestinală. O excepție importantă este obstrucția intestinului subțire dată de aderențele chirurgicale și care, în general, nu este diagnosticată sau tratată endoscopic. Obstrucția sau pseudoobstrucția esofagiană, gastroduodenală și colonică pot fi adesea diagnosticate și tratate endoscoic.

Obstrucția esofagiană acută

Obstrucția esofagiană prin alimente impactate (Fig. 12-23) sau prin ingerarea de corpi străini este un eveniment posibil amenințător de viață și reprezintă o urgență endoscopică. În absența tratamentului, acești pacienți pot dezvolta ulcerație esofagiană, ischemie și perforație. Pacienții cu obstrucție esofagiană persistentă prezintă adesea hipersalivație și, de obicei, nu sunt capabili să înghită apă; endoscopia este în general cel mai bun test inițial pentru acești pacienți deoarece înlăturarea endoscopică a materialului obstructiv este de obicei posibilă și prezența unei patologii esofagiene de bază poate fi adesea determinată. Radiografiile de torace și gât ar trebui luate în considerare înaintea endoscopiei la pacienții cu febră, obstrucție ≥ 24 de ore sau ingerarea unui obiect ascuțit (de exemplu, un os de pește). Testele radiografice de contrast interferează cu endoscopia și nu sunt recomandate la cei mai mulți pacienți cu tablou clinic de obstrucție esofagiană. Ocazional, nifedipina sau nitrații sublinguali, sau glucagonul intravenos pot rezolva o impactare esofagiană cu alimente, dar la cei mai mulți pacienți este prezentă o cauză subiacentă (membrană, inel sau strictură), fiind necesară îndepărtarea endoscopică a bolusului alimentar.

Obstrucția evacuării gastrice

Obstrucția evacuării gastrice este adesea determinată de un neoplasm gastric, duodenal sau pancreatic sau de ulcerația peptică cronică cu stenoză a pilorului. Pacienții varsă alimente parțial digerate la multe ore după masă. Decompresia gastrică cu un tub nazogastric și lavaj ulterior pentru îndepărtarea materialului rămas este primul pas de tratament. Diagnosticul poate fi confirmat de un test de încărcare salină, dacă se dorește. Endoscopia este utilă pentru diagnostic și tratament. Pacienții cu stenoză cronică benignă pot fi tratați cu dilatarea endoscopică cu balon a pilorului și cu un regim de dilatări endoscopice care determină pe termen lung ameliorarea simptomelor la aproape 50% dintre pacienți. Obstrucția malignă a evacuării gastrice poate fi ameliorată prin plasarea endoscopică a unui stent expandabil (Fig. 12-24) la pacienții cu cancer neoperabil.

FIGURA 12-23
Impactare esofagiană alimentară (carne).

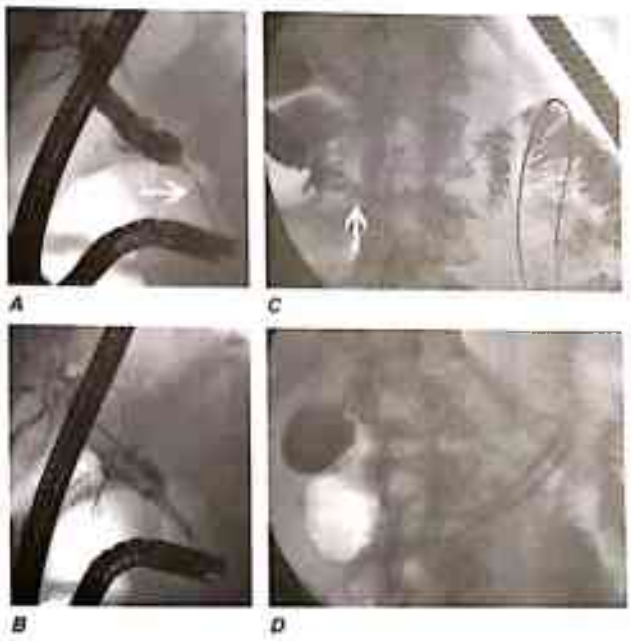


FIGURA 12-24
Stenturi de metal biliare și duodenale autoexpandabile (SEMS) pentru obstrucția determinată de cancerul pancreatic. ***A.*** Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) arată o strictură (*săgeată*) a ductului biliar distal. ***B.*** Este plasat un SEMS biliar. ***C.*** Injectarea unei substanțe de contrast arată o strictură duodenală (*săgeată*). ***D.*** SEMS duodenal și biliar.

Obstrucția și pseudoobstrucția colonică

Acestea două afecțiuni se caracterizează prin distensie și disconfort abdominale, timpanism și o radiografie abdominală simplă cu un colon dilatat plin cu aer. Aspectul radiologic poate fi caracteristic unei afecțiuni particulare precum volvulusul sigmoidian (Fig. 12-25). Atât obstrucția, cât și pseudoobstrucția structurală pot duce la perforație colonică dacă nu sunt tratate. Pseudoobstrucția acută colonică este o formă de ileus colonic, adesea atribuit modificărilor electrolitice, medicamentelor narcotice și anticolinergice, imobilizării (după operații) și hemoragiilor sau formațiunilor

FIGURA 12-25
Volvulus sigmoidian cu aspect radiologic caracteristic de „tub intern îndoit".

retroperitoneale. Adeseori, sunt prezenți factori determinanți multipli. Colonoscopia, clisma cu soluție de contrast solubilă în apă sau CT pot fi utilizate pentru a căuta o leziune obstructivă și pentru a diferenția obstrucția de pseudoobstrucție. Unul dintre aceste teste de diagnostic ar trebui recomandat cu fermitate dacă pacientul nu are factori clari de risc pentru pseudoobstrucție, dacă radiografiile nu arată aer în rect sau dacă starea pacientului nu se îmbunătățește când cauza de bază a pseudoobstrucției a fost rezolvată. Riscul de perforare cecală în pseudoobstrucție crește când diametrul cecal depășește 12 cm și decompresia colonului poate fi realizată utilizând neostigmină intravenoasă sau prin decompresie colonoscopică (Fig. 12-26). Cei mai mulți pacienți ar trebui să primească terapie conservatoare de probă (cu corectarea dezechilibrelor electrolitice, îndepărtarea medicamentelor dăunătoare și creșterea mobilizării) înainte de a suporta o procedură de decompresie pentru pseudoobstrucția colonică.

Obstrucția colonică este o indicație pentru intervenția urgentă. Colostomia de urgență cu deviere poate fi realizată într-o operație secundară, după pregătirea colonului pentru tratarea cauzei subiacente. Plasarea colonoscopică a unui stent expandabil este o alternativă ce poate ameliora obstrucția malignă fără chirurgie de urgență și permite pregătirea colonului pentru o intervenție chirurgicală unică electivă (Fig. 12-27).

OBSTRUCȚIA BILIARĂ ACUTĂ

Durerea constantă, severă, care apare când un calcul biliar obstrucează ductul biliar comun determină pacientul să se prezinte la camera de gardă. Diagnosticul de calcul biliar este suspectat când pacientul este icteric sau nivelurile serice ale testelor hepatice și pancreatice sunt mărite; este confirmat prin colangiografie directă (realizată endoscopic, percutanat sau intrachirurgical). ERCP este în prezent principala metodă de diagnostic și tratament al calculilor ductului biliar comun în cele mai multe spitale (Fig. 12-10 și 12-11).

Teste imagistice pentru ductul biliar

În timp ce ecografia abdominală diagnostichează doar o minoritate a calculilor ductului biliar, colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (MRCP) și EUS au o acuratețe > 90% și au un important rol diagnostic. Exemple ale acestor modalități sunt prezentate în Fig. 12-28.

Dacă suspiciunea pentru un calcul al ductului biliar este mare și tratamentul urgent este necesar (la un pacient cu icter obstructiv și sepsis biliar), ERCP este procedura de elecție deoarece ea rămâne „standardul de aur" diagnostic și permite tratament imediat. Dacă un calcul al ductului

A *B*

FIGURA 12-26
Pseudoobstrucție colonică acută. ***A.*** Dilatare colonică acută ce apare la un pacient devreme, după o operație de genunchi. ***B.*** Plasarea colonoscopică a unui tub de decompresie cu îmbunătățirea marcată a dilatației colonice.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 12-27
Carcinom colonic obstructiv. ***A.*** Adenocarcinom colonic ce determină îngustarea luminală marcată a colonului descendent. ***B.*** Plasarea endoscopică a unui stent de metal autoexpandabil. ***C.*** Radiografie a stentului expandat de-a lungul obstrucției tumorale cu un mijloc rezidual (*săgeată*). (*Imaginea A reprodusă cu permisiune dr. Glenn Alexander.*)

biliar este improbabil (la un pacient cu pancreatită litiazică) ERCP poate fi înlocuită cu tehnici imagistice mai puțin invazive, precum EUS și MRCP.

Colangita ascendentă

Triada Charcot cu icter, durere abdominală și febră este prezentă la aproape 70% dintre pacienții cu colangită ascendentă și sepsis biliar. Acești pacienți sunt tratați inițial cu reechilibrare hidrică și antibiotice intravenoase. Ecografia abdominală este adesea realizată pentru a evalua calculii biliari și dilatația ductului biliar. Totuși, ductul biliar poate să nu fie dilatat în etapa incipientă a obstrucției lui. Tratamentul medicamentos îmbunătățește de obicei starea clinică a pacientului oferind o fereastră de aproximativ 24 de ore în care drenajul biliar poate fi realizat prin ERCP. Întârzierea excesivă poate determina înrăutățirea fățișă a sepsisului și creșterea ratei de mortalitate și morbiditate. În completarea triadei

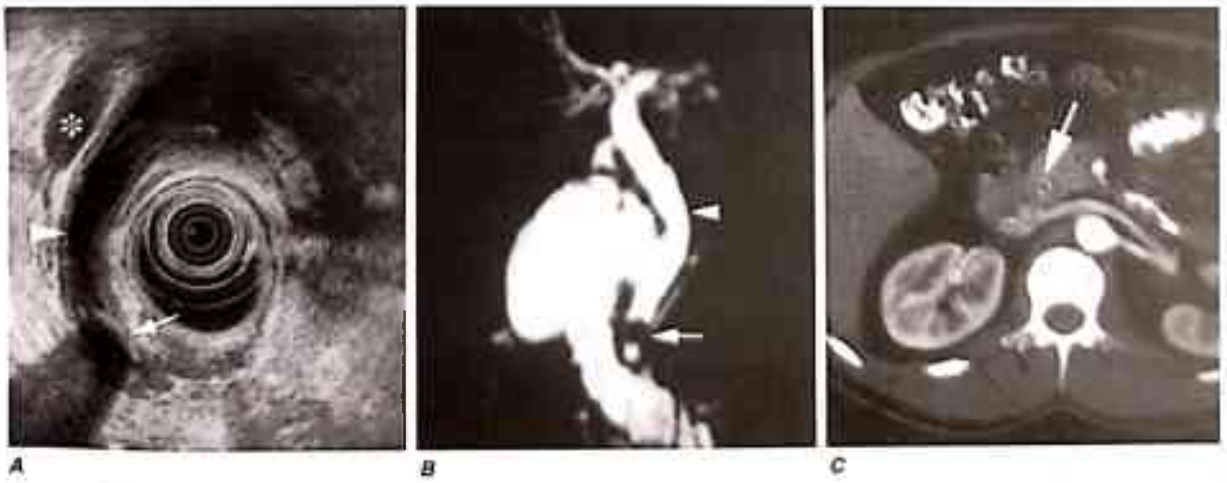


FIGURA 12-28
Metode imagistice pentru ductul biliar. Săgețile marchează calculii în ductul biliar. Vârfurile de săgeată indică ductul biliar comun, iar asterixul marchează vena portă. ***A.*** Ecografie endoscopică (EUS). ***B.*** Colangiopancreatografie cu rezonanță magnetică (MRCP). ***C.*** Tomografie computerizată (CT) helicoidală.

Charcot, prezența adițională a șocului și a stării de confuzie (pentada Reynold) este asociată cu o rată de mortalitate mare și ar trebui să determine o intervenție rapidă pentru a restaura drenajul biliar.

Pancreatita litizică

Calculii biliari pot cauza pancreatită deoarece ei trec prin ampula lui Vater. De obicei, pancreatita litiazică implică pasajul unui calcul în duoden, dar doar aproape 20% dintre pacienți au un calcul persistent în ampulă sau în canalul biliar comun. Calculii reținuți sunt mult mai frecvenți la pacienții cu icter, crescând nivelurile testelor hepatice după internare, pancreatită severă sau colangită ascendentă suprapusă.

ERCP de urgență scade rata de morbiditate a pancreatitei litiazice la un grup de pacienți cu calculi reținuți în ductul biliar. Este neclar dacă beneficiul ERCP este atribuit în principal tratamentului și prevenirii colangitei ascendente sau ameliorării obstrucției ductului pancreatic. ERCP este necesar devreme în cursul pancreatitei litiazice, dacă se suspectează colangita ascendentă, în special la un pacient icteric. ERCP de urgență pare, de asemenea, să aducă beneficii pacienților suspectați de pancreatită severă utilizând un indice clinic al severității precum scorul Glasgow sau Ranson. Deoarece beneficiul ERCP este limitat la pacienții cu calcul reținut în ductul biliar, o strategie cu MRCP inițial sau EUS pentru diagnostic scade utilizarea ERCP în pancreatita litiazică și îmbunătățește rezultatele clinice, limitând apariția complicațiilor legate de ERCP.

ENDOSCOPIA ELECTIVĂ

DISPEPSIA

Dispepsia este senzația de arsură, recurentă sau cronică, sau de durere în abdomenul superior ce poate fi determinată de diverse procese precum refluxul gastroesofagian, ulcerul peptic și „dispepsia neulceroasă", o categorie heterogenă care include tulburări de motilitate, sensibilitate și somatizare. Tumorile gastrice și esofagiene sunt cauze rare ale dispepsiei. O anamneză atentă permite un diagnostic diferențial precis al dispepsiei la doar jumătate dintre pacienți. Reamintim că endoscopia poate fi o unealtă diagnostică utilă, în special la pacienții a căror simptome nu se rezolvă prin tratament empiric simptomatic. Endoscopia ar trebui realizată la început la pacienții cu dispepsie și simptome de alarmă precum scăderea în greutate și anemie feriprivă.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN (BRGE)

Când simptomele clasice de reflux gastroesofagian sunt prezente, precum hipersalivație și pirozis substernal, diagnosticul prezumptiv și tratametul empiric sunt adesea

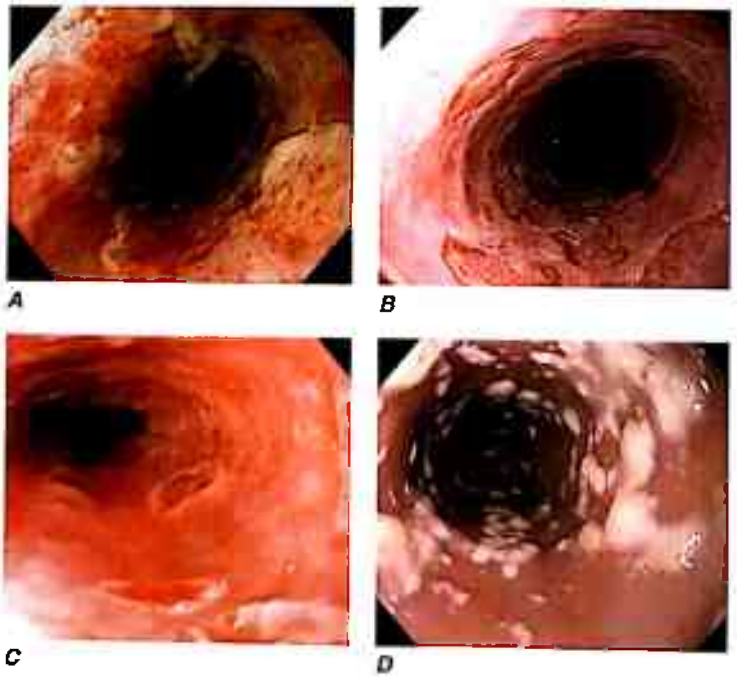


FIGURA 12-29
Cauze de esofagită. ***A.*** Esofagită severă de reflux cu mucoasă ulcerată și friabilă. ***B.*** Esofagită cu citomegalovirus. ***C.*** Esofagită cu virus herpes simplex cu ulcerații superficiale în formă de țintă. ***D.*** Esofagită candidozică cu plăci albe aderente la mucoasa esofagiană.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

suficiente. Endoscopia este un test sensibil pentru diagnosticul esofagitei (Fig. 12-29), dar va rata boala de reflux necrozivă (BRNE), deoarece unii pacienți au reflux simptomatic fără esofagită. Cel mai sensibil test pentru diagnosticul BRGE este monitorizarea ambulatorie pe 24 de ore a pH-ului. Endoscopia este indicată la pacienții cu simptome de reflux refractare la terapia antisecretorie, la cei cu simptome de alarmă precum disfagie, scădere ponderală sau sângerare gastrointestinală și la cei cu dispepsie recurentă după tratament care nu este clar cauzată de reflux, doar pe bază clinică. Endoscopia poate fi luată în considerare la pacienții cu BRGE de lungă durată (≥ 10 ani) și simptome frecvente, deoarece ei au un risc de șase ori mai mare de a dezvolta esofag Barrett comparativ cu un pacient cu simptome de reflux < un an. Pacienții cu esofag Barrett (Fig. 12-3) sunt supuși în general unui program de urmărire prin endoscopie periodică cu biopsie pentru a detecta displazia sau carcinomul incipient.

Esofagul Barrett

Esofagul Barrett reprezintă o metaplazie columnară specializată care înlocuiește mucoasa scuamoasă normală a esofagului distal la unele persoane cu BRGE. Epiteliul Barrett este un factor de risc major pentru adenocarcinomul de esofag și este ușor de detectat endoscopic datorită înlocuirii proximale a joncțiunii scuamocolumnare (Fig. 12-3). Un screening EGD pentru esofag Barrett poate fi luat în considerare la pacienții cu un istoric cronic (> 10 ani) de simptome BRGE. Endoscopia cu biopsie este standardul de aur pentru confirmarea esofagului Barrett și pentru displazia sau cancerul ce iau naștere din mucoasa Barrett. Terapiile endoscopice precum rezecția endoscopică a mucoasei (EMR), disecția endoscopică submucoasă (ESD), terapia fotodinamică (PDT) și ablația prin radiofrecvență (RFA) sunt modalități eficiente de tratament al displaziei de grad înalt și al cancerului intramucos în esofagul Barrett.

ULCERUL PEPTIC

Ulcerul peptic clasic determină senzație de arsură sau roadere, care apare adesea nocturn și este ameliorată rapid de alimente sau antiacide. Deși endoscopia este testul diagnostic cel mai sensibil pentru ulcerul peptic, ea nu este o strategie cost-eficientă la pacienții tineri cu simptome dispeptice asemănătoare ulcerului decât dacă endoscopia este disponibilă la preț redus. Pacienții cu suspiciune de ulcer peptic ar trebui evaluați pentru infecția cu *Helicobacter pylori*. Serologia (infecția prezentă sau trecută), testul respirator la uree (infecția curentă) și testul din materiile fecale sunt teste noninvazive și mai puțin costisitoare decât endoscopia cu biopsie. Pacienții cu simptome alarmante și cei cu simptome persistente în ciuda tratamentului ar trebui supuși endoscopiei pentru a exclude o malignitate gastrică sau alte etiologii.

FIGURA 12-30
Strictură esofagiană peptică asociată cu ulcerație și cicatrici ale esofagului distal.

DISPEPSIA NEULCEROASĂ

Dispepsia neulceroasă poate fi asociată cu balonare și, spre deosebire de ulcerul peptic, tinde să nu se remită și să reapară. Cei mai mulți pacienți descriu o ameliorare scăzută cu terapia antiacidă, prokinetică și anti-*Helicobacter* și sunt trimiși pentru endoscopie pentru a exclude un ulcer refractar și a evalua alte cauze. Deși endoscopia este utilă pentru a exclude alte diagnostice, impactul său asupra tratamentului pacienților cu dispepsie neulceroasă este limitat.

DISFAGIA

Aproape 50% dintre pacienții care se prezintă cu dificultate la înghițire au o obstrucție mecanică, restul au o afecțiune de motilitate precum acalazia sau spasmul esofagian difuz. O anamneză atentă orientează adesea spre un diagnostic prezumtiv și conduce la o utilizare corectă a testelor diagnostice. Stricturile esofagiene (Fig. 12-30) determină tipic disfagie progresivă, mai întâi pentru solide, apoi pentru lichide; afecțiunile de motilitate determină adesea disfagie intermitentă atât pentru solide, cât și pentru lichide. Unele afecțiuni subiacente au caracteristici specifice anamnestice: inelul Schatzki (Fig. 12-31) determină disfagie episodică pentru solide, tipic la începutul mesei, tulburarea motorie orofaringiană se prezintă tipic cu dificultăți la inițierea disfagiei (*disfagie de transfer*) și reflux nazal sau tuse la înghițire, iar acalazia poate determina regurgitație nocturnă a alimentelor nedigerate.

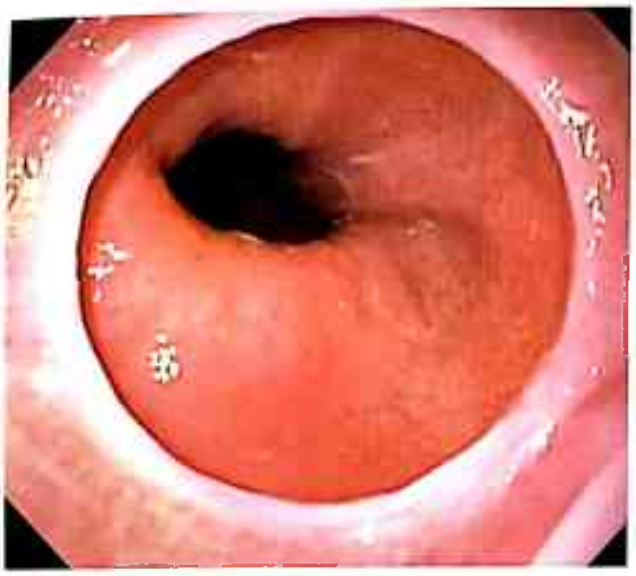


FIGURA 12-31
Inelul Schatzki la joncțiunea gastroesofagiană.

Dacă este suspectată obstrucția mecanică, endoscopia este un test diagnostic inițial util, deoarece permite biopsia imediată și/sau dilatația stricturilor, formațiunilor sau inelelor. Prezența dungilor lineare și a inelelor multiple ondulate de-a lungul unui esofag îngustat (*esofag de felină*) ar trebui să ridice suspiciunea esofagitei eozinofilice și a impactării alimentare (Fig. 12-32). Pasajul forțat sau în orb al endoscopului poate produce perforație la un pacient cu stenoză a esofagului cervical sau diverticul Zenker, dar pasajul blând

FIGURA 12-32
Esofagită eozinofilică cu multiple inele circulare ale esofagului creând un aspect ondulat și oprirea unei boabe de strugure la joncțiunea esogastrică îngustată. Diagnosticul necesită biopsie cu descoperirea histologică a >15-20 eozinofile/câmp de mare putere.

al unui endoscop sub ghidare vizuală directă este rezonabil de sigur. Endoscopia poate rata o strictură subtilă sau un inel la unii pacienți.

Când disfagia de transfer este evidentă sau când tulburarea de motilitate esofagiană este suspectată, radiografia esofagiană și/sau un test video al deglutiției sunt cele mai bune teste de diagnostic inițial. Mecanismul de deglutiție orofaringian, peristaltismul esofagian și sfincterul esofagian inferior pot fi toate evaluate. În unele tulburări, manometria esofagiană ulterioară poate fi utilă pentru diagnostic.

ANEMIA ȘI SÂNGERAREA OCULTĂ ÎN SCAUN

Anemia feriprivă poate fi atribuită unei absorbții scăzute de fier (precum în boala celiacă) sau, mai frecvent, pierderii cronice de sânge. Sângerarea intestinală ar trebui suspectată intens la bărbații și femeile în postmenopauză cu anemie feriprivă și colonoscopia este indicată la acești pacienți chiar și în absența sângerării oculte detectabile în scaun. Aproximativ 30% vor avea polipi colonici mari, 10% vor avea cancer colorectal și câțiva pacienți adiționali vor avea leziuni vasculare colonice. Când nu este găsită în colon o sursă convingătoare de sângerare, endoscopia gastrointestinală superioară ar trebui avută în vedere; dacă nu este găsită nici o leziune, ar trebui obținute biopsii duodenale pentru a exclude boala celiacă (Fig. 12-33). Se recomandă evaluarea intestinului subțire cu o capsulă endoscopică sau prin enteroscopie dacă atât EGD, cât și colonoscopia nu dezvăluie sursa (Fig. 12-34).

Testele de sângerare ocultă din scaun detectează hemoglobina sau fragmentul de hem și sunt mai sensibile pentru pierderile de sânge colonic, deși ele vor detecta, de

FIGURA 12-33
Pliuri duodenale dantelate la un pacient cu boală celiacă.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

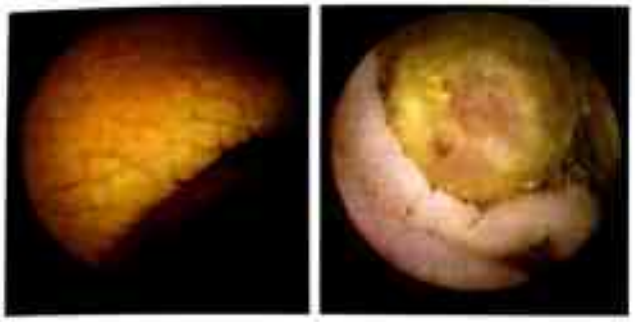


FIGURA 12-34
Imagini din capsula endoscopică ale unui pliu jejunal uşor dantelat (stânga) şi ale unei tumori ileale (dreapta) la un pacient cu boală celiacă. *(Imagini prin amabilitatea dr. Elizabeth Rajan, cu permisiune.)*

asemenea, şi cantităţile mari ale hemoragiilor gastrointestinale superioare. Pacienţii cu vârsta peste 50 ani cu sângerări oculte într-un scaun aparent normal ar trebui supuşi colonoscopiei pentru a diagnostica sau a exclude neoplazia colorectală. Randamentul diagnosticului este mai scăzut decât în anemia feriprivă. Dacă endoscopia superioară este indicată, depinde de simptomele pacientului.

Intestinul subţire poate fi sursa unei sângerări cronice, în special dacă endoscopia superioară şi colonoscopia nu sunt diagnostice. Utilitatea evaluării intestinului subţire variază cu debutul clinic şi este esenţială la pacienţii la care sângerarea determină anemie cronică sau recurentă. În contrast cu randamentul scăzut al diagnosticului prin radiografia intestinului subţire, constatări pozitive, obţinute cu ajutorul capsulei endoscopice, sunt observate la 50-70% dintre pacienţii cu suspiciune de sângerare din intestinul subţire. Cea mai frecventă descoperire este ectazia vasculară mucoasă. Enteroscopia profundă poate urma examinării cu capsulă endoscopică pentru biopsia leziunilor sau pentru a oferi terapie specifică precum coagularea cu plasmă-argon a ectaziilor vasculare (Fig. 12-35).

SCREENING PENTRU CANCERUL COLORECTAL

Majoritatea cancerelor colorectale se dezvoltă din adenoame colonice preexistente; pot fi prevenite prin detecţia şi îndepărtarea polipilor adenomatoşi. Alegerea strategiei de screening pentru o persoană asimptomatică depinde de istoricul familial şi personal. Persoanele cu boală intestinală inflamatorie, un istoric de polipi colorectali sau cancer, cu antecedente heredocolaterale de polipi adenomatoşi, cancer sau anumite sindroame de cancer familial (Fig. 12-36) au un risc crescut pentru cancerul colorectal. Un individ fără aceşti factori de risc este în general considerat cu un risc mediu.

Strategiile de screening sunt sumarizate în Tabelul 12-2. Deşi testele pentru hemoragiile oculte din scaun au arătat o scădere a ratei de mortalitate prin cancer colorectal, ele nu detectează unele forme de cancer şi mulţi dintre polipi, vizualizarea directă a colonului fiind o strategie de screening

FIGURA 12-36
Polipi colonici numeroşi, de dimensiuni variabile, la un pacient cu sindrom de polipoză adenomatoasă familială.

A *B*

FIGURA 12-35
A. Ectazie vasculară medio-jejunală identificată prin endoscopie cu dublu balon. ***B.*** Ablaţia ectaziei vasculare prin coagulare cu plasmă-argon.

TABEL 12-2

STRATEGII DE SCREENING PENTRU CANCERUL COLORECTAL

	ALEGERI/RECOMANDĂRI	OBSERVAȚII
Pacienți cu risc mediu		
Indivizi asimptomatici ≥ 50 de ani (≥ 45 de ani pentru afro-americani)	Colonoscopie la fiecare 10 ani[a]	Strategia de prevenție preferată în cancer
	Test imunochimic fecal anual (FIT) pentru hemoragii oculte, testarea ADN-ului fecal la fiecare 3 ani	Strategie de detectare a cancerului, nu poate să detecteze mulți polipi și unele cancere
	Colonografie CT la fiecare 5 ani	Tehnologie în evoluție (vezi text)
	Sigmoidoscopie flexibilă la fiecare 5 ani	Nu poate să detecteze polipii colonici proximali și cancerele
	Clismă cu bariu cu dublu contrast la fiecare 5 ani	Mai puțin sensibilă decât colonoscopia sau colonografia CT, ratează unii polipi rectosigmoidieni și cancere
Istoric personal de polipi sau cancer colorectal		
1 sau 2 adenoame mici (< 1 cm) cu grad scăzut de displazie	Repetă colonoscopia la 5 ani	Presupune rezecția completă a polipului
3 până la 9 adenoame sau orice adenom ≥ 1 cm sau care conține displazie de grad înalt sau caracteristici vilare	Repetă colonoscopia la 3 ani, colonoscopie ulterioară bazată pe descoperiri	Presupune rezecția completă a polipului
≥ 10 adenoame	Colonoscopie < 3 ani pe baza judecății clinice	Se ia în considerare evaluarea pentru FAP sau HNPCC, vezi recomandările de mai jos
Îndepărtarea fragmentară a unui polip sesil	Examen la 2-6 luni pentru a verifica îndepărtarea completă	
Polipi hiperplazici mici (< 1 cm) ai sigmoidului și ai rectului	Colonoscopie la 10 ani	
> 2 polipi zimțați sau orice polip hiperplazic sau zimțat ≥ 1 cm	Repetă colonoscopia la 3 ani	
Excizia incompletă a polipului zimțat ≥ 1 cm	Examen la 2-6 luni pentru a verifica excizia completă	
Cancer colonic	Evaluarea întregului colon în preajma rezecției, apoi repetă colonoscopia la 3 ani	
Boala inflamatorie intestinală		
Colită ulcerativă cronică (> 8 ani) sau colită Crohn sau colită ulcerativă pe partea stângă cu durată > 15 ani	Colonoscopie cu biopsie la fiecare 1-3 ani	
Antecedente heredocolaterale de polipi sau cancer colorectal		
Rude de gradul întâi doar cu adenoame tubulare mici	La fel ca la riscul mediu	
Doar rude de gradul întâi cu CRC sau adenom avansat la vârsta ≥ 60 de ani	La fel ca la riscul mediu	
Doar rude de gradul întâi cu CRC sau adenom avansat la vârsta < 60 de ani sau cu două rude de gradul întâi cu CRC sau adenoame avansate la orice vârstă	Colonoscopie la fiecare 5 ani, începând cu vârsta de 40 de ani sau cu 10 ani mai devreme de vârsta la care a fost diagnosticată cea mai tânără rudă afectată	
FAP	Sigmoidoscopie sau colonoscopie anuală începând cu vârsta de 10-12 ani	Se iau în considerare sfatul și testarea genetică
HNPCC	Colonoscopie la fiecare 2 ani începând cu vârsta de 20-25 de ani până la 40 de ani și apoi anual	Se ia în considerare evaluarea histologică pentru instabilitatea microsateliților în specimenele de tumori la pacienții care întrunesc criteriile Bethesda; se iau în considerare sfatul și testarea genetică

[a] Presupune o pregătire colonică bună și un examen complet al rectului.

Abrevieri: CRC, cancer colorectal; FAP, polipoză adenomatoasă familială; HNPCC, cancer colorectal nonpolipozic ereditar

Sursă: adaptat din S.J. Winawer et al: *Gastroenterology* 130:1872, 2006 și B. Levin et al: *CA Cancer J Clin* 58:130, 2008.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

mai eficace. Atât sigmoidoscopia, cât și colonoscopia pot fi utilizate pentru screening-ul cancerului la pacienții asimptomatici cu risc mediu. Utilizarea sigmoidescopiei a fost bazată pe descoperirile istorice că majoritatea cancerelor colorectale apar la rect și colonul stâng și că pacienții cu cancer de colon drept au polipi pe partea stângă. De-a lungul ultimelor decade, totuși, distribuția cancerelor colorectale s-a schimbat cu proporțional mai puține cancere rectale și pe partea stângă decât în trecut. Studii extinse de colonoscopie pentru screening la indivizii cu risc mediu arată că neoplasmele sunt distribuite aproximativ egal între colonul drept și stâng, și jumătate dintre pacienții cu leziuni pe partea dreaptă nu au polipi în colonul stâng. Așadar, vizualizarea întregului colon pare să fie strategia optimă pentru screening-ul și profilaxia cancerului colorectal.

Colonoscopia virtuală (VC) este o tehnică radiologică ce imaginează colonul cu CT după insuflația rectală a lumenului colonic. Interpretarea imaginilor CT cu ajutorul computerului generează o expunere electronică a unui zbor virtual de-a lungul lumenului colonic, simulând colonoscopia (**Fig. 12-37**). Studii comparative ale colonoscopiei virtuale și de rutină au arătat rezultate conflictuale, dar finețea tehnică a îmbunătățit caracteristicile performanței VC. Utilizarea VC pentru screening-ul cancerului colorectal poate deveni și mai răspândită în viitor, în special în instituțiile cu o calificare demonstrată pentru aceste tehnici. Descoperirile detectate în timpul colonoscopiei virtuale necesită adesea colonoscopie convențională ulterioară pentru confirmare și tratament.

DIAREEA

Cele mai multe cauze de diaree sunt acute, autolimitante și cauzate de infecții sau medicamente. Diareea cronică (care durează > 6 săptămâni) este mai frecvent cauzată de o boală inflamatorie primară, malabsorbție sau tulburare de motilitate, este mai puțin probabil să se rezolve spontan și necesită în general evaluare diagnostică. Pacienții cu diaree cronică sau severă și diaree acută inexplicabilă sunt supuși adesea endoscopiei dacă testele de scaun pentru patogeni nu dezvăluie cauza. Alegerea testului endoscopic depinde de cadrul clinic.

Pacienții cu simptome colonice și manifestări precum diaree hemoragică, tenesme, febră sau leucocitoză în scaun sunt evaluați prin sigmoido- sau colonoscopie pentru evidențierea colitei (Fig. 12-4). Sigmoidoscopia este un test inițial adecvat pentru majoritatea pacienților. În schimb, pacienții cu simptome și constatări ce sugerează boala intestinului subțire, precum scaune apoase de volum mare, scădere substanțială în greutate, malabsorbția fierului, a calciului sau a grăsimilor, pot fi supuși unei endoscopii superioare cu aspirație duodenală pentru evaluarea proliferării bacteriene și biopsie pentru evaluarea bolilor mucoasei precum boala celiacă.

Mulți pacienți cu diaree cronică nu se încadrează în niciunul dintre aceste modele. Într-un cadru de evoluții cronice cu alternarea constipației cu diareea datând din tinerețe, în absența sângelui în scaun sau a anemiei, un diagnostic de sindrom de intestin iritabil poate fi făcut fără vizualizarea directă a intestinului. Steatoreea și durerea abdominală superioară pot orienta evaluarea mai degrabă spre pancreas decât spre intestin. Pacienții a căror diaree cronică nu este ușor de catalogat sunt supuși adesea unei colonoscopii inițiale pentru a examina întregul colon și ileonul terminal pentru boală inflamatorie și neoplazică (**Fig. 12-38**).

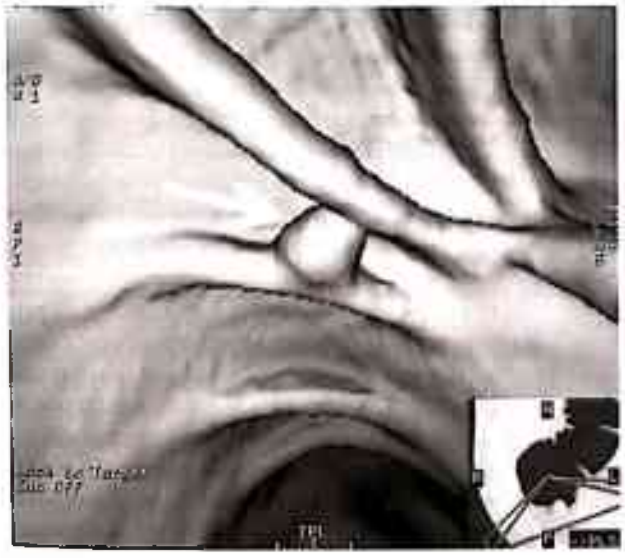


FIGURA 12-37
Imagini de colonoscopie virtuală ale unui polip colonic (*săgeată*). (*Imagine prin amabilitatea dr. Jeff Fidler, cu permisiune.*)

HEMATOCHEZIA MINORĂ

Sângele roșu aprins eliminat cu sau în scaun format maro are de obicei o sursă rectală, anală sau sigmoidiană distală (**Fig. 12-39**). Chiar și pacienții cu cantități neînsemnate de hematochezie ar trebui investigați cu sigmoidoscopie

FIGURA 12-38
Tumoră carcinoidă ileală ulcerată.

FIGURA 12-39
Hemoroizi interni cu sângerare (*săgeată*) observată pe o imagine în retroflexie a rectului.

flexibilă sau anoscopie pentru a exclude polipii sau cancerele colonului distal. Pacienții care raportează sânge roșu doar pe hârtia igienică fără sânge în toaletă sau în scaun au în general o sângerare dintr-o leziune a canalului anal. În cele mai multe cazuri inspecția externă atentă, examinarea digitală și proctoscopia cu anoscopie sunt suficiente pentru diagnostic.

PANCREATITA

Aproape 20% dintre pacienții cu pancreatită nu au o cauză identificată după o investigație clinică de rutină (incluzând o revizuire a medicamentelor și a alcoolului consumat, măsurarea nivelurilor de trigliceride și calciu seric, ecografie abdominală și CT). Evaluarea endoscopică duce la un diagnostic specific la majoritatea acestor pacienți, adesea modificând managementul clinic. Investigarea endoscopică este în special potrivită dacă pacientul a avut mai mult de un episod de pancreatită.

Microlitiaza sau prezența cristalelor microscopice în bilă este cauza principală a pancreatitei acute anterior neexplicată și este uneori observată la ecografia abdominală ca noroi stratificat sau opacități flotante de material ecogenic în vezicula biliară. Bila poate fi obținută pentru analiză microscopică prin administrarea unui analog colecistokininic în timpul endoscopiei, determinând contracția veziculei biliare. Bila este aspirată din duoden pe măsură ce se scurge din papilă și fracțiunea cea mai neagră este examinată pentru cristale de colesterol sau granule de bilirubinat. Combinația dintre EUS a veziculei biliare și microscopia bilei este probabil cea mai sensibilă metodă de diagnostic a microlitiazei.

Pancreatita cronică anterior nedetectată, cancerul pancreatic sau pancreasul divizat pot fi diagnosticate fie prin ERCP, fie prin EUS. Disfuncția sfincterului Oddi sau stenoza este o cauză posibilă pentru pancreatită și poate fi dignosticată prin teste manometrice efectuate în timpul ERCP. Pancreatita autoimună poate necesita biopsie pancreatică ghidată EUS pentru diagnostic histologic.

Adeseori, pancreatita severă are ca rezultat colecții lichidiene pancreatice. Atât pseudochisturile, cât și ariile pancreatice organizate de necroză pot fi drenate endoscopic în stomac sau duoden utilizând tehnici endoscopice transpapilare și transmurale. Necroza pancreatică poate fi tratată prin necrozectomie endoscopică directă.

STADIALIZAREA CANCERULUI

Stadializarea directă a cancerelor esofagian, gastric, pancreatic, al ductului biliar și rectal poate fi obținută prin EUS (Fig. 12-14). EUS cu aspirație pe ac fin (Fig. 12-15) oferă în prezent evaluarea preoperatorie cea mai precisă a unei tumori locale și stadializarea ganglionară, dar nu detectează cele mai multe metastaze la distanță. Detalii ale stadializării tumorii locale pot ghida decizia de tratament incluzând rezecabilitatea sau nevoia pentru terapia neoadjuvantă. EUS cu biopsie cu ac transesofagiană poate fi folosită pentru a evalua prezența cancerului pulmonar cu celule mari în ganglionii mediastinali.

ENDOSCOPIA CU ACCES DESCHIS

Programarea directă a procedurilor endoscopice de către medicii generaliști fără consultație gastroenterologică anterioară, sau *endoscopia cu acces deschis*, este frecventă. Când indicațiile pentru endoscopie sunt clare și adecvate, riscurile procedurale sunt scăzute și pacientul înțelege la ce să se aștepte; endoscopia cu acces direct simplifică îngrijirea pacientului și scade costurile.

Pacienții trimiși către endoscopie cu acces deschis ar trebui să aibă realizată o anamneză recentă, un examen fizic și o verificare a medicației. O copie a acestei evaluări ar trebui să fie disponibilă atunci când pacientul vine în laboratorul de endoscopie. Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau pulmonare instabile nu ar trebui trimiși direct pentru endoscopie cu acces deschis. Pacienții cu afecțiuni deosebite și care sunt în cursul anumitor proceduri ar trebui să primească antibiotice profilactic înainte de endoscopie (Tabel 12-1). În plus, pacienții care iau anticoagulante și/sau medicamente antiplachetare pot necesita ajustarea acestor agenți înainte de endoscopie în funcție de riscul pentru sângerare al procedurii și de riscul afecțiunii pentru un eveniment tromboembolic (**Fig. 12-40 și 12-41**). Indicațiile frecvente pentru endoscopia cu acces deschis includ dispepsia rezistentă la proba de terapie adecvată, disfagia, hemoragia gastrointestinală, anorexia persistentă și sațietatea precoce. Colonoscopia cu acces deschis este adesea cerută la bărbați sau la femeile în postmenopauză cu anemie feriprivă,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

la pacienții cu vârsta peste 50 de ani cu hemoragii oculte în scaun, la pacienții cu antecedente de polipi adenomatoși colorectali sau cancer și pentru screening-ul cancerului colorectal. Sigmoidoscopia flexibilă este adesea realizată ca procedură cu acces direct.

Când pacinții sunt trimiși către colonoscopie cu acces deschis, medicul generalist trebuie să aleagă pregătirea colonică. Adesea, preparatele orale folosite includ soluția de lavaj cu polietilen glicol, cu sau fără acid citric. Un regim cu „doze împărțite" îmbunătățește calitatea pregătirii colonului. Purgativele cu fosfat de sodiu pot determina modificări electrolitice și lichidiene, precum și toxicitate renală, în special la pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență cardiacă congestivă și la cei cu vârsta peste 70 de ani.

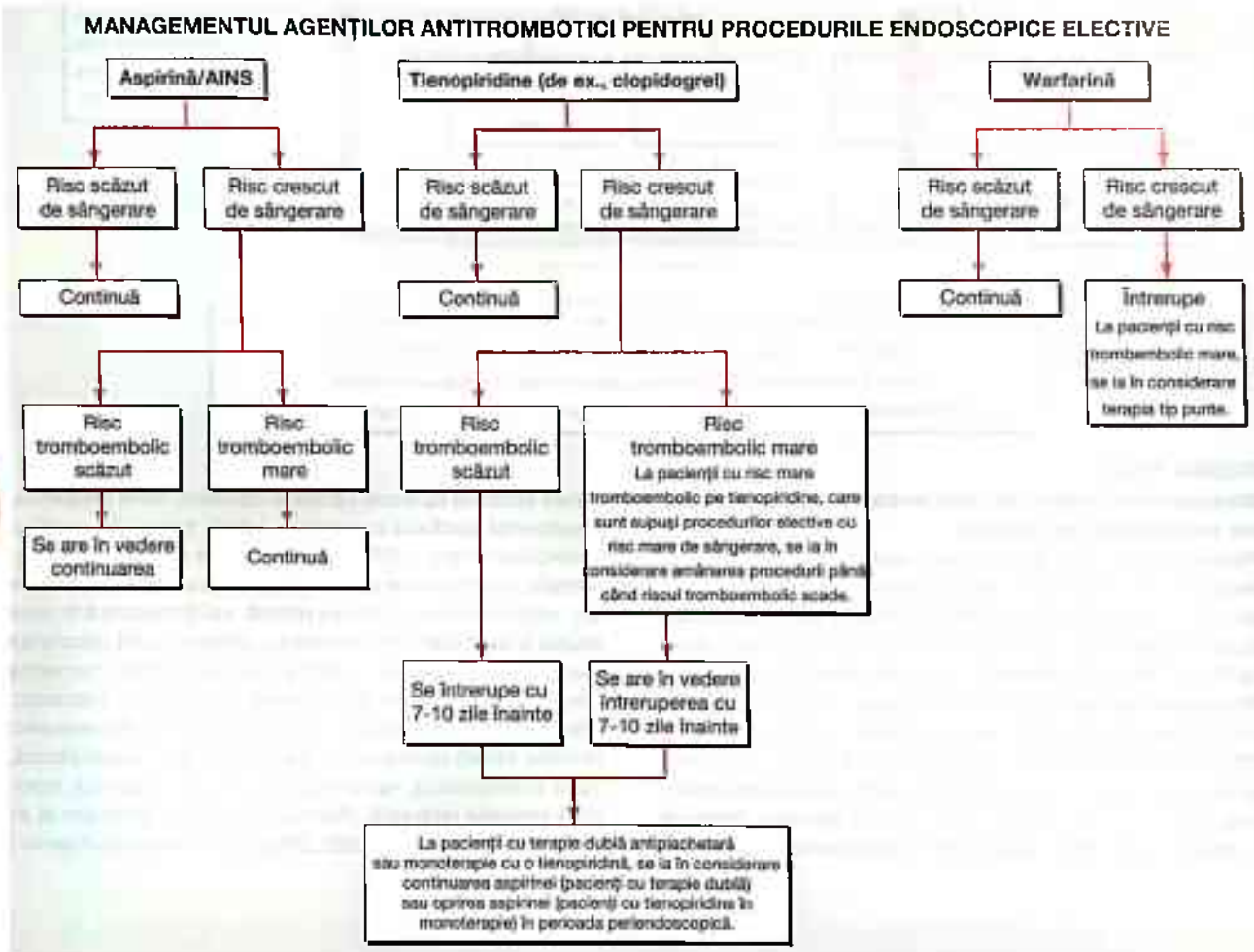


FIGURA 12-40

Managementul agenților antitrombotici pentru procedurile endoscopice elective. Procedurile cu risc de sângerare crescut: polipectomia, sfincterotomia biliară sau pancreatică, enteroscopia terapeutică asistată cu balon, plasarea PEG, dilatarea pneumatică sau cu bojii, tratamentul varicelor, hemostaza endoscopică, ablația tumorii prin orice tehnică, cistogastrotomia, EUS cu FNA. Procedurile cu risc scăzut de sângerare: diagnostic (EGD, colonoscopie, sigmoidoscopie flexibilă) incluzând biopsia, ERCP fără sfincterotomie, EUS fără FNA, enteroscopia și enteroscopia diagnostică asistată de balon, capsula endoscopică, implementarea stentului enteral (fără dilatație). Afecțiuni cu risc crescut pentru evenimentul tromboembolic: fibrilație atrială asociată cu boală cardiacă valvulară, valve prostetice, insuficiență cardiacă congestivă activă, fracție de ejecție a ventriculului stâng < 35%, antecedente de eveniment tromboembolic, hipertensiune arterială, diabet zaharat, vârsta > 75 de ani, valvă mecanică în poziție mitrală, valvă mecanică în orice poziție și eveniment tromboembolic anterior, stent coronarian plasat recent (< 1 an), sindrom coronarian acut, intervenție coronariană percutanată, fără stent, după infarct miocardic. Afecțiunile cu risc scăzut pentru eveniment tromboembolic: fibrilație atrială nonvalvulară paroxistică sau necomplicată, valvă bioprostetică, valvă mecanică în poziție aortică, tromboză venoasă profundă. (Adaptat după M.A. Anderson et al: *Gastrointest Endosc* 70:1060, 2009; cu permisiunea Elsevier.)

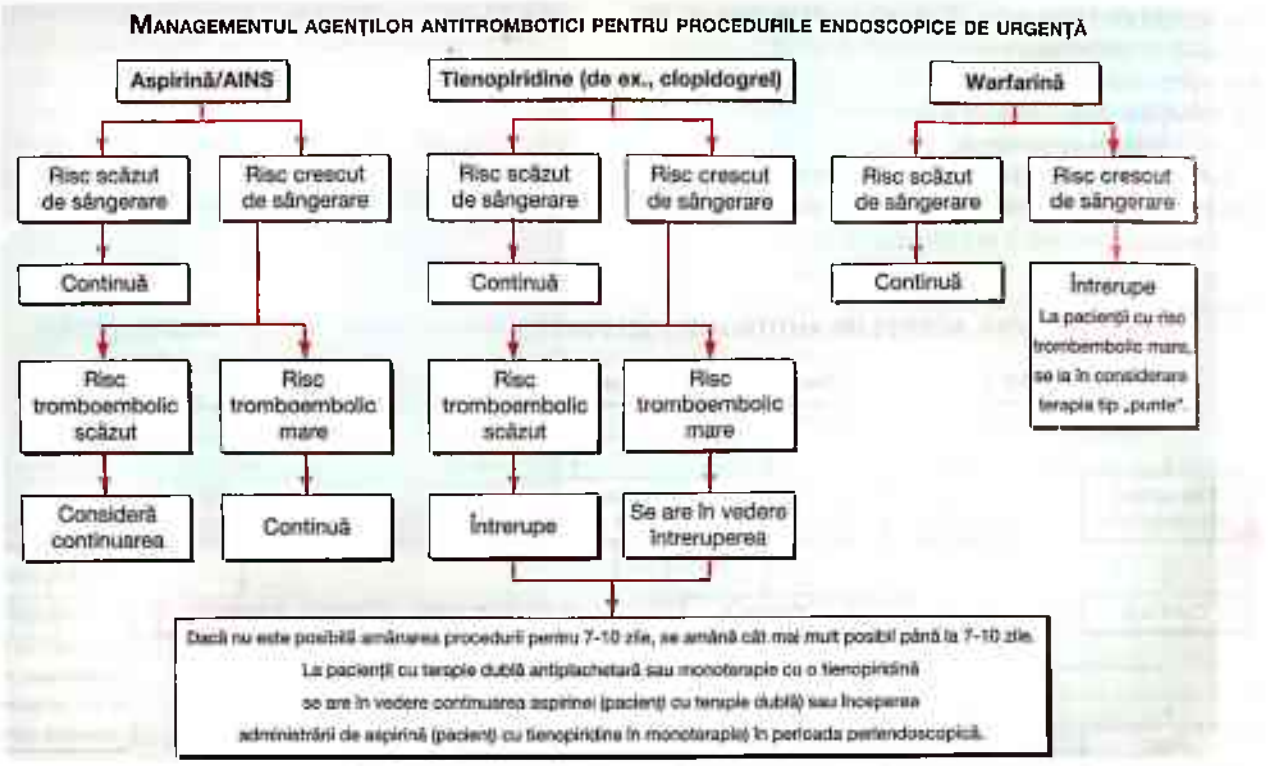


FIGURA 12-41

Managementul agenților antitrombotici pentru procedurile endoscopice de urgență

Procedurile cu risc mare de sângerare: polipectomia, sfincterotomia biliară sau pancreatică, enteroscopia terapeutică asistată cu balon, plasarea PEG, dilatarea pneumatică sau cu bujii, tratamentul varicelor, hemostaza endoscopică, ablația tumorii prin orice tehnică, cistogastrotomia, EUS cu FNA. Procedurile cu risc scăzut de sângerare: diagnostic (EGD, colonoscopie, sigmoidoscopie flexibilă) incluzând biopsia, ERCP fără sfincterotomie, EUS fără FNA, enteroscopia și enteroscopia diagnostică asistată de balon, capsula endoscopică, implementarea stentului enteral (fără dilatație). Afecțiuni cu risc crescut pentru evenimentul tromboembolic: fibrilație atrială asociată cu boală cardiacă valvulară, valve prostetice, insuficiență cardiacă congestivă activă, fracție de ejecție a ventriculului stâng < 35%, antecedente de eveniment tromboembolic, hipertensiune arterială, diabet zaharat, vârsta > 75 de ani, valvă mecanică în poziție mitrală, valvă mecanică în orice poziție și eveniment tromboembolic anterior, stent coronarian plasat recent (< 1 an), sindrom coronarian acut, intervenție coronariană percutanată, fără stent, după infarct miocardic. Afecțiunile cu risc scăzut pentru eveniment tromboembolic: fibrilație atrială nonvalvulară paroxistică sau necomplicată, valvă bioprostetică, valvă mecanică în poziție aortică, tromboză venoasă profundă. (Adaptat după M.A. Anderson et al: *Gastrointest Endosc* 70:1060, 2009; cu permisiunea Elsevier.)

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A III-A

BOLILE TRACTULUI DIGESTIV

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 13

BOLILE ESOFAGULUI

Peter J. Kahrilas ■ Ikuo Hirano

STRUCTURA ȘI FUNCȚIA ESOFAGULUI

Esofagul este un tub muscular gol care trece prin mediastinul posterior și care unește hipofaringele cu stomacul, având un sfincter la fiecare extremitate. El funcționează pentru transportul de alimente și fluide între aceste extremități; în caz contrar, rămâne gol. Fiziologia deglutiției, a motilității esofagiene și disfagia orală și faringiană sunt descrise în Cap. 4. Bolile esofagiene se pot manifesta prin afectarea funcției sau durere. Principalele deteriorări funcționale sunt tulburările de deglutiție și refluxul gastroesofagian excesiv. Durerea, uneori imposibil de distins de durerile cardiace, poate fi cauzată de inflamație, infecție, afectarea motilității sau neoplasm.

SIMPTOMELE BOLII ESOFAGIENE

Anamneza rămâne esențială pentru evaluarea simptomelor esofagiene. Un istoric obținut cu atenție va grăbi de multe ori aplicarea tratamentului. Detaliile importante includ creșterea sau scăderea în greutate, sângerările gastrointestinale, obiceiurile alimentare, incluzând calendarul de mese, fumatul și consumul de alcool. Simptomele esofagiene majore sunt pirozisul, regurgitarea, durerea în piept, disfagia, odinofagia și senzația de preaplin.

Arsurile la stomac (pirozisul), cel mai frecvent simptom esofagian, se caracterizează printr-un disconfort sau o senzație de arsură în spatele sternului care se ridică de la epigastru și poate radia spre gât. Pirozisul este un simptom intermitent, cel mai adesea resimțit după masă, în timpul exercițiului fizic și în poziția culcat. Disconfortul este ameliorat de ingestia de lichide sau cu antiacide, dar poate apărea frecvent și poate interfera cu activitățile normale, inclusiv somnul. Asocierea dintre pirozis și boala de reflux gastroesofagian (BRGE) este atât de puternică, încât terapia empirică pentru BRGE a devenit tratamentul acceptat. Cu toate acestea, termenul de „arsuri la stomac" este adesea utilizat în mod abuziv și/sau înlocuit cu alți termeni, cum ar fi „indigestie", făcând importantă clarificarea înțelesului intenționat.

Regurgitarea este revenirea fără efort a alimentelor sau a lichidului în faringe, fără greață sau eructație. Pacienții raportează un fluid acru sau senzația de arsură în gât sau gură care poate conține, de asemenea, particule nedigerate de mâncare. Aplecarea, eructațiile sau manevrele care cresc presiunea intraabdominală provoacă regurgitare. Un clinician trebuie să facă diferența între regurgitare, vărsătură și ruminație. *Vărsătura* este precedată de greață și însoțită de eructație. *Ruminația* este un comportament în care produsele alimentare recent înghițite sunt regurgitate și apoi reînghițite repetat timp de până la o oră. Deși există unele legături între ruminație și deficiența mintală, comportamentul este, de asemenea, prezentat de către persoanele singure cărora, uneori, chiar li se pare plăcut.

Durerea toracică este un simptom esofagian frecvent, cu caracteristici similare cu durerea cardiacă, uneori făcând această distincție dificilă. Durerea esofagiană este de obicei experimentată ca o senzație de presiune în mijlocul pieptului, radiind spre mijlocul spatelui, brațe sau maxilar. Asemănarea cu durerea cardiacă este probabilă deoarece cele două organe împart un plex nervos, terminațiile nervoase din peretele esofagian având o capacitate discriminativă slabă a stimulilor. Distensia esofagiană sau chiar chimiostimularea (de exemplu, cu acid) vor fi adesea percepute ca dureri în piept. Refluxul gastroesofagian este cea mai comună cauza de durere toracică esofagiană.

Disfagia esofagiană (vezi și Cap. 4) este de multe ori descrisă ca o senzație de alimente „lipite" sau chiar depuse în piept. Trebuie făcută deosebirea între disfagia doar pentru alimente solide și cea pentru lichide și solide, disfagia episodică și cea constantă și disfagia progresivă și cea statică. În cazul în care disfagia este atât pentru lichide, cât și pentru solide, este vorba de o tulburare de motilitate cum ar fi acalazia. În schimb, disfagia doar pentru alimente solide este sugestivă pentru o strictură, inel sau tumoră. De notat că localizarea alimentelor resimțite în esofag este imprecisă. Aproximativ 30% dintre obstrucțiile esofagiene distale sunt percepute ca disfagie cervicală. În astfel de cazuri, absența simptomelor concomitente, în general, asociate cu disfagie

Scanned with OKEN Scanner

oro-faringiană, cum ar fi aspirația, regurgitarea nazofaringiană, tusea, salivația sau afectarea neuromusculară evidentă ar trebui să sugereze o etiologie esofagiană.

Odinofagia este durerea cauzată sau exacerbată de înghițire. Odinofagia este mult mai frecventă în esofagita medicamentoasă sau infecțioasă decât în esofagita de reflux și ar trebui să determine o evaluare a acestor entități. Când odinofagia apare în BRGE, aceasta este probabil legată de un ulcer esofagian sau o eroziune profundă.

Senzația de globus/nod în gât, numită și „globus hystericus", este percepția unui nod sau a unei senzații de plenitudine în gât, care este simțită independent de deglutiție. Deși astfel de pacienți sunt frecvent trimiși pentru o evaluare a disfagiei, senzația de nod este adesea ameliorată. Așa cum este sugerat și de numele său alternativ (globus hystericus) senzația de nod apare adesea la debutul unei tulburări de anxietate sau compulsiv-obsesivă. Experiența clinică ne arată că este de multe ori atribuită BRGE.

Hipersalivația este salivația excesivă care rezultă din reflexul vagal declanșat de acidifierea mucoasei esofagiene. Acesta nu este un simptom comun. Persoanele afectate vor descrie senzația neplăcută de umplere rapidă a gurii cu lichid subțire sărat, de multe ori la debutul arsurilor stomacale concomitente.

TESTE DE DIAGNOSTIC

ENDOSCOPIA

Endoscopia, cunoscută și sub numele de esofagoduodenoscopie (EGD) este cel mai bun test pentru evaluarea tractului gastrointestinal proximal. Instrumentele moderne produc imagini color de înaltă calitate ale lumenului esofagian, gastric și duodenal. Endoscoapele au, de asemenea, un canal pentru instrumente prin care pensetele de biopsie, cateterele pentru scleroterapie, baloanele de dilatație sau dispozitivele de cauterizare pot fi utilizate. Avantajele-cheie ale endoscopiei față de radiografia cu bariu sunt: (1) creșterea sensibilității pentru detectarea leziunilor mucoaselor, (2) sensibilitate foarte crescută pentru detectarea de anomalii identificabile, în principal printr-o culoare anormală, cum ar fi metaplazia Barrett, (3) capacitatea de a obține specimene de biopsie pentru examinarea histologică a anomaliilor suspectate și (4) capacitatea de a dilata stricturile în timpul examinării. Principalul dezavantaj al endoscopiei este faptul că, de obicei, necesită utilizarea sedării conștiente cu medicamente, cum ar fi midazolam (Versed), meperidină (Demerol) sau fentanil.

RADIOGRAFIA

Radiografia de contrast a esofagului, a stomacului și a duodenului poate demonstra refluxul de bariu, hernie hiatală, granularitatea mucoasei, eroziuni, ulcerații și stricturi. Sensibilitatea radiografiei, comparativ cu endoscopia, pentru detectarea esofagitei este 22-95%, cu esofagita de grad mai mare (de exemplu, ulcerație sau strictură) prezentând rate de detecție mai mari. În schimb, sensibilitatea radiografiei cu bariu pentru depistarea stricturilor esofagiene este mai mare decât cea a endoscopiei, mai ales atunci când testul se face asociat cu înghițirea de pâine îmbibată în suspensie de bariu sau a unei tablete de bariu de 13 mm. De asemenea, studiile cu bariu asigură o evaluare a tulburărilor funcției esofagiene și ale morfologiei care nu pot fi detectate la endoscopie. Patologia hipofaringiană și tulburările mușchiului cricofaringian sunt mai bine apreciate pe examinare radiologică, în special cu înregistrare videofluoroscopică. Principalul neajuns al radiografiei cu bariu este faptul că rareori elimină necesitatea endoscopiei. Un test pozitiv sau negativ este urmat de obicei de o evaluare endoscopică, fie pentru a clarifica concluziile în cazul unui examen pozitiv, fie pentru a adăuga un nivel de certitudine, în cazul unuia negativ.

ECOGRAFIA ENDOSCOPICĂ

Instrumentele ecografiei endoscopice (EUS) combină un endoscop cu un transductor de ultrasunete pentru a crea o imagine transmurală a țesutului din jurul vârfului endoscopului. Avantajul-cheie al EUS față de alte tehnici imagistice radiologice alternative este rezoluția mult mai mare datorită apropierii traductorului de ultrasunete de suprafața de examinat. Dispozitivele disponibile pot oferi fie imagini radiale (360 de grade, în secțiune transversală), fie o imagine liniară curbată, care poate ghida aspirația cu ac fin a structurilor vizualizate, precum ganglionii limfatici sau tumorile. Aplicațiile majore esofagiene de EUS sunt stadializarea cancerului esofagian, pentru evaluarea displaziei în esofagul Barrett și a tumorilor submucoase.

MANOMETRIA ESOFAGIANĂ

Manometria esofagiană, sau testarea motilității, implică poziționarea unui cateter sensibil la presiune în esofag și apoi observarea contractilității după un test de deglutiție. Sfincterele esofagiene superior și inferior apar ca zone de presiune înaltă care se relaxează la înghițire în timp ce esofagul dintre sfincțere prezintă contracții peristaltice. Manometria este folosită pentru diagnosticarea tulburărilor de motilitate (acalazie, spasm esofagian difuz) și pentru a evalua integritatea peristaltică înainte de intervenția chirurgicală pentru boala de reflux. Progresele tehnologice au schimbat manometria esofagiană în topografie de presiune esofagiană de înaltă rezoluție (Fig. 13-1). Manometria poate fi combinată și cu monitorizarea impedanței intraluminale. Înregistrările de impedanță utilizează un cateter cu o serie de electrozi asociați. Conținutul luminal esofagian în contact cu electrozii scad (lichid) sau cresc (aer) semnalul de impedanță, permițând detectarea tranzitului anterograd sau retrograd al bolusului esofagian.

Scanned with OKEN Scanner

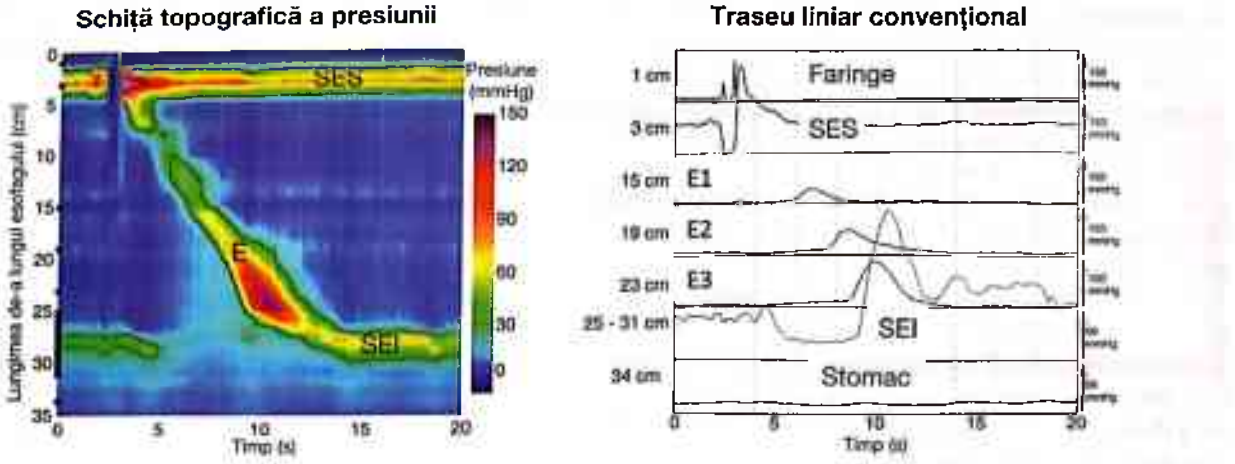


FIGURA 13-1
Topografia de presiune esofagiană de înaltă rezoluție (*dreapta*) și manometria convențională (*stânga*) a unei înghițituri normale. E, corpul esofagian ; SEI, sfincterul esofagian inferior; SES, sfincterul esofagian superior.

TESTAREA REFLUXULUI

Adeseori, BRGE este diagnosticată în absența esofagitei endoscopice, care, altfel, ar defini boala. Acest lucru se întâmplă în cazul bolii tratate parțial, dacă mucoasa esofagiană este anormal de sensibilă sau fără explicație evidentă. În astfel de cazuri, testarea refluxului poate demonstra expunerea excesivă esofagiană la refluxul de suc gastric, anomalie fiziologică a BRGE. Acest lucru poate fi realizat prin înregistrarea ambulatorie de la 24 la 48 de ore a pH-ului esofagian, folosind fie un transmițător wireless pH-sensibil care este ancorat la nivelul mucoasei esofagiene, fie un electrod poziționat transnazal, cu vârful staționat în esofagul distal. Oricum, rezultatul este exprimat ca procentul din zi în care pH-ul a fost mai mic de 4 (indicativ de reflux acid recent), cu valori ce depășesc 5% indicativ de BRGE. Testarea refluxului este utilă în cazul simptomelor atipice sau al unui răspuns slab la tratament, în mod inexplicabil. Monitorizarea impedanței intraluminale poate fi adăugată la monitorizarea pH-ului pentru a detecta evenimente de reflux, indiferent dacă sunt sau nu sunt acide, ceea ce crește sensibilitatea testului.

BOLILE STRUCTURALE

HERNIA HIATALĂ

Hernia hiatală este o herniere a viscerelor, cel mai frecvent a stomacului, în mediastin prin hiatusul esofagian al diafragmei. Au fost descrise patru tipuri de hernii hiatale, dintre care cel puțin 95% sunt de tip I, sau hernia hiatală de alunecare. În hernia hiatală de alunecare, joncțiunea gastroesofagiană și cardia gastrică alunecă în sus, ca urmare a slăbirii ligamentului frenoesofagian atașat joncțiunii gastroesofagiene a diafragmei la hiatus. Conform numelui, herniile de alunecare se măresc la creșterea presiunii intraabdominale, la deglutiție și respirație. Incidența herniilor crește odată cu vârsta și, conceptual, rezultă din uzură și ruptură: creșterea presiunii intraabdominale din obezitatea abdominală, sarcină etc. și factorii ereditari care predispun la această afecțiune. Semnificația principală a herniilor de alunecare este tendința persoanelor afectate de a avea BRGE.

Tipurile II, III și IV de hernie hiatală sunt toate subtipuri de hernie paraesofagiană în care herniera în mediastin include o structură viscerală, alta decât cardia gastrică. În cazul tipurilor II și III de hernii paraesofagiene, fundusul gastric herniază și el cu diferența că, în tipul II, joncțiunea gastroesofagiană rămâne la hiatus, în timp ce tipul III este o hernie mixtă de alunecare/hernie paraesofagiană. În tipul IV de hernie hiatală, viscerele, altele decât stomacul, herniază în mediastin, cel mai frecvent colonul. În cazul tipurilor II și III de hernii paraesofagiene, stomacul se inversează, deoarece herniază, iar herniile paraesofagiene mari pot duce la un stomac întors invers, volvulus gastric și chiar strangulare a stomacului. Din cauza acestor riscuri, repararea chirurgicală este adesea recomandată pentru herniile mari, paraesofagiene.

INELE ȘI MEMBRANE

Un inel mucos esofagian inferior, numit și inel B, este o îngustare membranoasă subțire la joncțiunea mucoasei scuamo-columnare (Fig. 13-2). Originea sa este necunoscută, dar inelele B sunt demonstrabile la aproximativ 15% dintre oameni și sunt de obicei asimptomatice. În cazul în care diametrul lumenului este mai mic de 13 mm, inelele distale sunt de obicei asociate cu o disfagie episodică la alimente solide și sunt numite *inelele Schatzki*. Pacienții au de obicei vârsta mai mare de 40 ani, în concordanță cu o origine mai

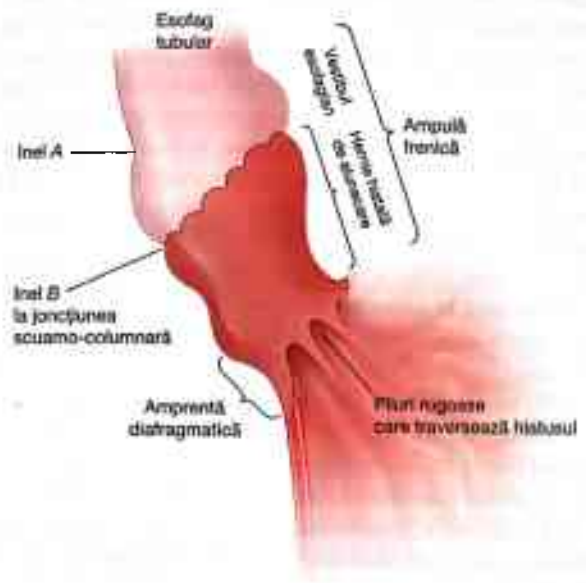


FIGURA 13-2
Anatomia radiografică a joncțiunii gastroesofagiene.

degrabă dobândită decât congenitală. Inelul Schatzki este una dintre cauzele cele mai frecvente de impactare alimentară intermitentă, cunoscută și sub numele de „sindromul steakhouse", deoarece carnea este un instigator tipic. Inelele simptomatice sunt ușor de tratat prin dilatare.

Constricțiile asemănătoare unor membrane situate mai sus în esofag pot fi de origine congenitală sau inflamatorii. Membranele esofagiene cervicale asimptomatice sunt demonstrate la aproximativ 10% dintre persoane și sunt localizate de obicei de-a lungul părții anterioare a esofagului. Când sunt circumferențiale, ele pot provoca disfagie intermitentă pentru solide similar cu inelele Schatzki și sunt tratate în mod similar, cu dilatare. Combinația de membrane simptomatice proximale și anemie feriprivă la femeile de vârstă mijlocie constituie sindromul Plummer-Vinson.

DIVERTICULI

Diverticulii esofagieni sunt clasificați în funcție de localizare, cei mai frecvenți fiind epifrenic, hipofaringian (Zenker) și mijlociu esofagian. Diverticulii epifrenici și Zenker sunt diverticuli falși, implicând hernia de mucoasă și submucoasă prin stratul muscular al esofagului. Aceste leziuni rezultă din creșterea presiunii intraluminale asociate cu obstrucție distală. În cazul diverticulului Zenker, obstrucția este un mușchi stenotic cricofaringian (sfincterul esofagian superior) și hernierea hipofaringiană cea mai frecventă se produce într-o zonă de slăbiciune naturală cunoscută sub numele de *triunghi Killian* (Fig. 13-3). Diverticulii Zenker mici sunt de obicei asimptomatici, dar, atunci când se măresc suficient pentru a reține produsele alimentare și saliva, se pot asocia cu disfagie, halenă și aspirație. Tratamentul constă în diverticulotomie chirugicală și miotomie cricofaringiană sau procedură de marsupializare în care un dispozitiv endoscopic de stapling este folosit pentru a diviza cricofaringele.

Diverticulii epifrenici sunt de obicei asociați cu acalazie sau strictule esofagiene distale. Diverticulii localizați în zona mijlocie a esofagului sunt produși de tracțiunea cauzată de inflamația adiacentă (clasic, tuberculoză), caz în care aceștia sunt diverticuli adevărați care implică toate straturile

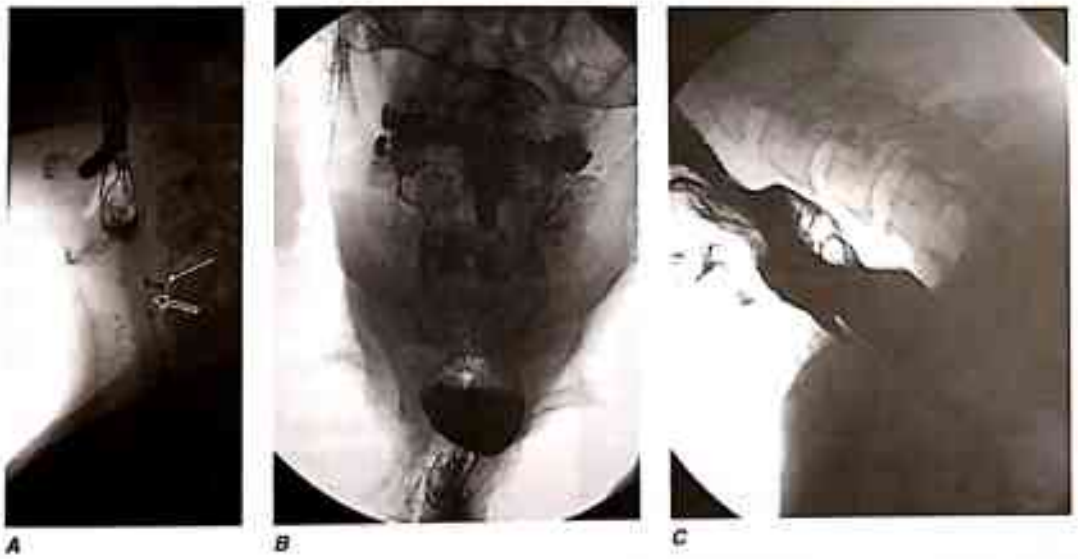


FIGURA 13-3
Exemple de diverticuli Zenker mici (stânga) și mari (mijloc, dreapta) ce rezultă din triunghiul Killian în hipofaringele distal. Diverticulii mici sunt evidenți numai în timpul deglutiției, iar cei mai mari reține alimente și fluid.

Scanned with OKEN Scanner

peretelui esofagian, sau prin pulsiunea asociată cu tulburări motorii esofagiene. Diverticulii localizați în zona mijlocie a esofagului și cei epifrenici sunt de obicei asimptomatici până când se măresc suficient pentru a reține alimente și provoacă disfagie și regurgitare. Simptomele atribuite diverticulilor tind să se coreleze mai mult cu tulburarea esofagiană subiacentă decât cu dimensiunea diverticulului. Diverticulii mari pot fi excizați chirurgical, de obicei în asociere cu o miotomie, în cazul în care cauza de bază este acalazia. Diverticuloza esofagiană intramurală difuză este o entitate rară care rezultă din dilatarea canalelor excretoare ale glandelor submucoase esofagiene (**Fig. 13-4**). Candidoza esofagiană și stricturile esofagiene proximale sunt întâlnite frecvent în asociere cu această tulburare.

TUMORI

Cancerul esofagian apare la aproximativ 4,5:100 000 de americani, mortalitatea asociată fiind doar cu puțin mai mică – 4,4:100 000. Acest tip de cancer este de aproximativ 10 ori mai rar decât cancerul colorectal, dar ucide aproape o pătrime dintre pacienți. Aceste statistici subliniază atât raritatea, cât și letalitatea cancerului esofagian. O tendință notabilă este modificarea tipului de cancer esofagian dominant de la celule scuamoase la adenocarcinom, strâns legat de boala de reflux și metaplazia Barrett. Alte deosebiri între tipurile de celule sunt predilecția pentru adenocarcinom în esofagul distal, care afectează bărbații albi, și celule scuamoase în esofagul proximal ce afectează bărbații de culoare, cu factori de risc asociați ca fumatul, consumul de alcool, leziunea caustică și infecția cu papilomavirusul uman (Cap. 49).

Prezentarea tipică a cancerului esofagian este cu disfagie progresivă la alimente solide și pierdere în greutate. Simptomele asociate includ odinofagie, deficiență de fier și, la tumorile medioesofagiene, răgușeală din cauza lezării nervului laringian recurent. În general, acestea sunt indicii de invazie locală sau chiar de boală metastatică manifestată prin fistule traheoesofagiene și paralizia corzilor vocale. Chiar și atunci când este detectat în fază incipientă, cancerul esofagian are o supraviețuire scăzută din cauza vaselor limfatice esofagiene abundente care duc la metastaze ganglionare regionale.

Tumorile benigne esofagiene sunt mai puțin frecvente și, în general, acestea sunt descoperite întâmplător. În ordinea descrescătoare a frecvenței de apariție, tipurile de celule includ leiomioamele, polipii fibrovasculari, papiloame scuamoase, celule granulare, lipoamele, neurofibroame și polipii fibroizi inflamatori. În general, acestea devin simptomatice numai atunci când se asociază cu disfagie și necesită excizie numai în aceste circumstanțe.

FIGURA 13-4
Pseudodiverticuloza esofagiană intramurală asociată cu obstrucție cronică. Invaginația substanței de contrast în peretele esofagian subliniază glandele esofagiene profunde.

MALFORMAȚII CONGENITALE

Cea mai frecventă anomalie congenitală esofagiană este atrezia de esofag, care apare la aproximativ unul din 5000 de nou-născuți. Atrezia poate apărea în mai multe permutări, numitorul comun fiind insuficienta dezvoltare a fuziunii între esofagul proximal și cel distal asociată cu o fistulă traheoesofagiană, cel mai des cu segmentul distal exclus. Alternativ, poate fi o configurație de tip H în care s-a produs fuziunea esofagului, dar cu o fistulă traheoesofagiană. De obicei, atrezia esofagiană este recunoscută și corectată chirurgical în primele zile de viață. Complicațiile care apar mai târziu în viață includ disfagia din stricturile anastomotice sau peristaltismul absent și refluxul, care pot fi severe. Anomaliile de dezvoltare mai puțin frecvente includ stenoza congenitală esofagiană, membranele esofagiene și duplicațiile.

De asemenea, disfagia poate fi produsă de malformații congenitale care cauzează compresia extrinsecă a esofagului. În disfagia lusoria, esofagul este comprimat de artera subclavie dreaptă aberantă care rezultă din aorta descendentă și trece în spatele esofagului. Alternativ, inele vasculare pot înconjura și constricționa esofagul.

Mucoasa gastrică heterotopică, cunoscută și ca plasture de admisie esofagian, este un focar de epiteliu de tip gastric în

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

esofagul cervical proximal; prevalența estimată este de 4,5%. Plasturele de admisie se consideră că rezultă din înlocuirea incompletă a epiteliului columnar embrionar cu epiteliul scuamos. Majoritatea zonelor sunt asimptomatice, dar poate apărea producția de acid deoarece cele mai multe conțin epiteliu de tip gastric fundic cu celule parietale.

TULBURĂRI DE MOTILITATE ESOFAGIANĂ

Tulburările de motilitate esofagiană sunt boli care pot fi atribuite disfuncției neuromusculare esofagiene, de obicei asociată cu disfagie, durere în piept sau pirozis. Principalele entități sunt acalazia, spasmul esofagian difuz (SED) și BRGE. De asemenea, pot fi secundare multor boli extinse, de exemplu pseudoacalazia, boala Chagas și sclerodermia. Nu sunt incluse în această discuție bolile care afectează faringele și esofagul proximal, afecțiuni care aproape întotdeauna fac parte dintr-un proces mai global de boală neuromusculară.

ACALAZIA

Acalazia este o boală rară cauzată de pierderea de celule ganglionare din plexul mienteric esofagian cu o incidență în populație de aproximativ 1:100 000 și apărând de obicei, între vârsta de 25 și 60 de ani. Fiind o boală cronică, aganglionoza virtuală este notată. Neuronii ganglionari excitatori (colinergici) sunt afectați variabil, iar neuronii ganglionari inhibitori (oxid nitric) sunt în mod obligatoriu implicați. Din punct de vedere funcțional, neuronii inhibitori mediază deglutiția prin relaxarea sfincterului esofagian inferior (SEI) și propagarea secvențială a peristaltismului. Lipsa lor duce la afectarea deglutiției prin relaxarea SEI și absența peristaltismului. Din ce în ce mai multe dovezi sugerează că ultima cauză a degenerării celulelor ganglionare în acalazie este un proces autoimun care poate fi atribuit unei infecții latente cu virusul herpes simplex uman 1 combinat cu susceptibilitatea genetică.

Acalazia cronică se caracterizează prin dilatarea progresivă și deformarea sigmoidă a esofagului cu hipertrofia SEI. Manifestările clinice pot include disfagie, regurgitare, dureri în piept și pierdere în greutate. Cei mai mulți pacienți raportează disfagie la alimente solide și lichide. Regurgitarea apare atunci când produsele alimentare, lichidele și secrețiile sunt reținute în esofagul dilatat. Pacienții cu acalazie avansată au risc de bronșită, pneumonie, abces pulmonar sau de regurgitare cronică și aspirație. Durerea toracică este frecventă de timpuriu în cursul acalaziei, considerată a rezulta din spasmul esofagian. Pacienții descriu o durere retrosternală, o senzație de presiune care uneori radiază spre gât, brațe, maxilare și spate. În mod paradoxal, unii pacienți se plâng de pirozis, care poate fi echivalentul unei dureri în piept. Tratamentul acalaziei este mai puțin eficient în ameliorarea durerii toracice decât este în ameliorarea disfagiei sau a regurgitării.

Diagnosticul diferențial al acalaziei include SED, boala Chagas și pseudoacalazia. Boala Chagas este endemică în zonele din centrul Braziliei, Venezuela, precum și nordul Argentinei, răspândită prin mușcătura insectelor din fam. *Reduviidae* care transmite protozoarul *Trypanosoma cruzi*. Faza cronică a bolii se dezvoltă în ani de zile după infecție și rezultă din distrugerea autonomă a celulelor ganglionare din tot corpul, incluzând inima, intestinul, tractul urinar și tractul respirator. Infiltrarea tumorală, cel mai frecvent observată în carcinomul fundusului gastric sau al esofagului distal, poate mima acalazie idiopatică. „Pseudoacalazia" rezultantă reprezintă până la 5% dintre cazurile suspecte și este mult mai probabilă la vârstă avansată, debut brusc al simptomelor (< un an) și pierderea în greutate. Prin urmare, endoscopia ar trebui să fie parte a evaluării acalaziei. În cazul în care suspiciunea clinică de pseudoacalazie este mare și endoscopia nu este diagnostică, CT sau ecografia endoscopică poate fi de valoare. Rar, pseudoacalazia poate fi rezultatul unui sindrom paraneoplazic cu anticorpi antineuronali circulanți.

Acalazia este diagnosticată prin radiografie cu bariu și/sau manometrie esofagiană; endoscopia are un rol relativ minor, altul decât excluderea pseudoacalaziei. Aspectul radiologic la înghițirea bariului este de un esofag dilatat cu golire slabă, un nivel lichid-aer și îngustarea SEI dându-i un aspect de cioc (Fig. 13-5). Ocazional, se observă un diverticul epifrenic. În acalazia cronică, esofagul poate avea o configurație sigmoidă. Criteriile de diagnostic pentru acalazie în cazul manometriei esofagiene sunt : deprecierea relaxării SEI și absența peristaltismului. Manometria cu rezoluție înaltă a avansat oarecum acest diagnostic; trei subtipuri de acalazie sunt diferențiate în funcție de modelul de presurizare în esofagul nonperistaltic (Fig. 13-6). Deoarece manometria identifică precoce boala înainte de dilatarea esofagiană și retenția de alimente, este testul de diagnostic care cel mai sensibil.

Nu există nicio cale cunoscută de prevenire sau de reversibilitate a acalaziei. Tratamentul este direcționat spre reducerea tensiunii SEI astfel încât gravitația și presurizarea esofagiană să promoveze golirea esofagiană. Rareori, dacă nu niciodată, peristaltismul revine. Presiunea SEI poate fi redusă prin terapie farmacologică, dilatare puternică sau miotomie chirurgicală. Nu există studii mari, controlate, ale alternativelor terapeutice, iar abordarea optimă este încă dezbătută. Terapiile farmacologice sunt relativ ineficiente, dar sunt adesea folosite ca terapii temporizatoare. Nitrații sau blocantele canalelor de calciu sunt administrate înainte de masă, cu o consiliere adecvată despre efectele acestora asupra tensiunii arteriale. Toxina botulinică, injectată în SEI sub îndrumarea endoscopică, inhibă eliberarea de acetilcolină din terminațiile nervoase și ameliorează disfagia în aproximativ 66% dintre cazuri pentru cel puțin 6 luni. Sildenafilul sau inhibitorii fosfodiesterazici reduc în mod eficient presiunea SEI, dar aspectele practice limitează utilizarea lor clinică în acalazie.

Singurele tratamente durabile pentru acalazie sunt dilatarea pneumatică și miotomia Heller. Dilatarea pneumatică, cu o eficacitate raportată variind între 32 și 98%, este o tehnică

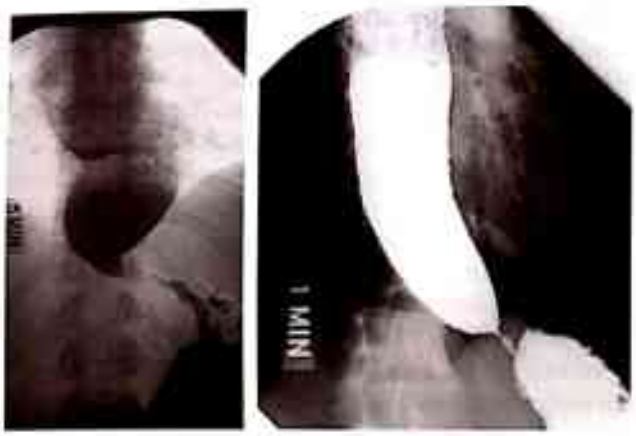


FIGURA 13-5
Acalazia cu dilatare esofagiană, îngustare la joncțiunea gastroesofagiană și un nivel hidroaeric în esofag. Exemplul din stânga arată deformarea sigmoidă din boala foarte avansată.

endoscopică ce folosește un balon cilindric dilatator necompliant poziționat în SEI și umflat la un diametru de 3-4 cm. Complicația majoră este perforația cu o incidență raportată de 1-5%. Procedura chirurgicală cea mai frecventă pentru acalazie este miotomia laparoscopică efectuată, de obicei, împreună cu o procedură antireflux (fundoplicatură parțială); rezultate bune spre excelente sunt raportate în 62-100% din cazuri. Ocazional, pacienții cu boală avansată nu răspund la dilatarea pneumatică sau miotomia Heller. În astfel de cazuri refractare, rezecția esofagiană cu tehnica pull-up sau interpunerea unui segment de colon transvers poate fi singura opțiune, alta decât hrănirea prin gastrostomie.

În acalazia netratată sau tratată inadecvat, dilatarea esofagiană predispune la esofagită de stază. Esofagita de stază cronică este explicația probabilă pentru asocierea dintre acalazie și cancerul esofagian cu celule scuamoase. Tumorile se dezvoltă după ani de zile de acalazie, de obicei, în cazul unui esofag dilatat foarte mult, cu risc global de cancer cu celule scuamoase crescut de 17 ori față de control.

SPASMUL ESOFAGIAN DIFUZ (SED)

SED se manifestă prin episoade de disfagie și dureri toracice atribuite contracțiilor esofagiene anormale cu relaxare de deglutiție normală a SEI. În legătură cu această problemă, specialiștii au păreri diferite. Fiziopatologia și istoria naturală a SED sunt puțin definite. Radiologic, SED a fost caracterizat prin contracții terțiare sau „esofag în tirbușon" (Fig. 13-7), dar în multe cazuri aceste anomalii sunt de fapt indicatoare de acalazie. Manometric, au fost propuse mai multe trăsături definitorii, inclusiv activitate necoordonată („spastică") în esofagul distal, contracții spontane și repetitive sau contracții de mare amplitudine și prelungite. Există un mare consens în ideea că contracțiile simultane definesc

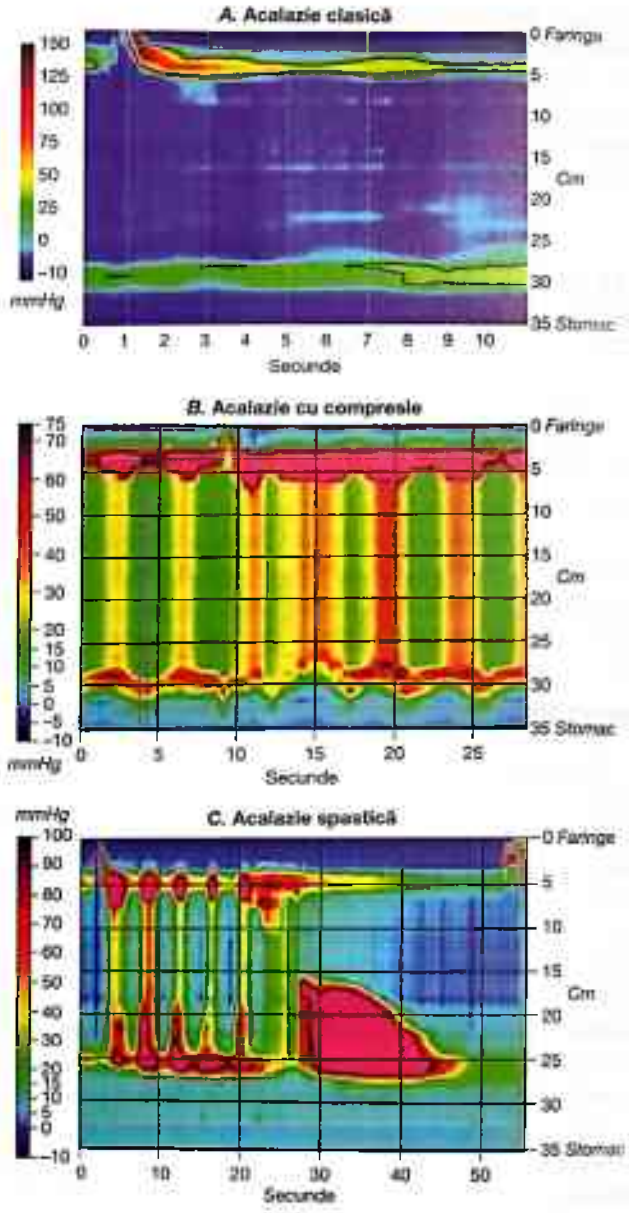


FIGURA 13-6
Trei subtipuri de acalazie: clasică (*A*), cu compresie esofagiană (*B*) și acalazia spastică (*C*), reprezentate prin topografia de presiune. Toate sunt caracterizate prin afectarea relaxării sfincterului esofagian inferior (SEI) și absența peristaltismului. Cu toate acestea, acalazia clasică are presurizare minimă a corpului esofagian în timp ce presurizarea substanțială a fluidului se observă în acalazia cu compresie esofagiană, iar în acalazia spastică se observă contracții esofagiene spastice.

SED. Toate aceste definiții duc la diagnosticarea cu SED a unor pacienți cu o varietate de tulburări. De fapt, manometria de înaltă rezoluție sugerează că SED, atunci când este definit într-un mod restrictiv (Fig. 13-8), este de fapt mult mai puțin frecvent decât acalazia și cazurile suspectate sunt adesea clasificate incorect ca acalazie.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

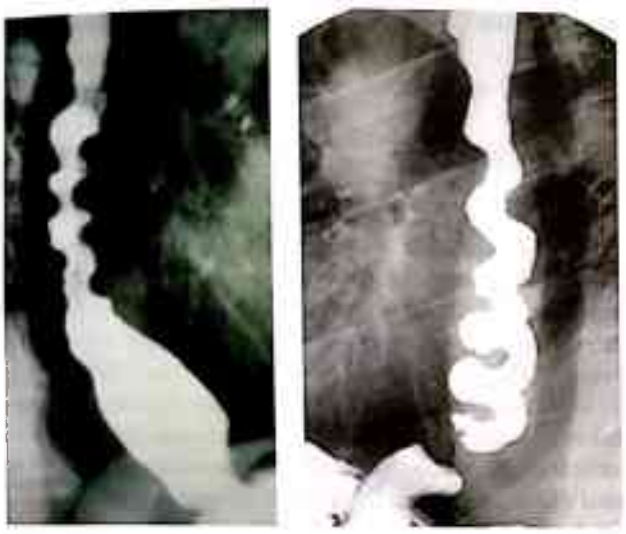


FIGURA 13-7
Spasm esofagian difuz. Esofagul caracteristic „în tirbușon" rezultă din contracția spastică a mușchiului circular din peretele esofagian; mai exact, aceasta este, de fapt, o matrice elicoidală a mușchiului. Aceste constatari sunt, de asemenea, observate în acalazia spastică.

Durerile esofagiene toracice imită îndeaproape angina pectorală. Caracteristicile care sugerează durere esofagiană includ durere care nu apare la efort, prelungită, întrerupe somnul, este legată de masă, este calmată de antiacide și este însoțită de pirozis, disfagie sau regurgitare. Totuși, toate aceste caracteristici se suprapun cu durerea cardiacă, care încă trebuie să fie considerată primordială. Mai mult decât atât, chiar și în spectrul de boli esofagiene, durerea în piept și disfagia sunt, de asemenea, caracteristice esofagitei peptice sau infecțioase. Numai după ce aceste entități mai frecvente au fost excluse prin evaluare și/sau tratament, trebuie urmărit un diagnostic de SED.

Deși criteriile definitorii sunt în prezent disputate, SED este diagnosticat prin manometrie. Endoscopia este utilă pentru a identifica leziuni structurale și inflamatorii alternative care pot determina durere toracică. Radiologic, un „esofag în tirbușon", un esofag în „rozariu", pseudodiverticulii sau ondularea pot fi un indiciu al SED, dar acestea sunt, de asemenea, întâlnite în acalazie spastică. Având în vedere aceste varietăți de definire a SED și rezultând o heterogenitate de pacienți identificați pentru includerea în studii terapeutice, nu este surprinzător faptul că rezultatele studiului au fost dezamăgitoare. Există doar studii mici, necontrolate, ce raportează răspuns la nitrați, blocante ale canalelor de calciu, hidralazină, toxină botulinică și anxiolitice. Singurul studiu controlat care a arătat eficacitatea a fost cu un anxiolitic. Terapia chirurgicală (miotomia lungă sau chiar esofagectomia) trebuie luată în considerare numai în cazul pierderii severe în greutate sau al durerilor insuportabile. Aceste indicații sunt extrem de rare.

CARACTERISTICI MANOMETRICE NESPECIFICE

Studiile manometrice efectuate pentru a evalua durerile toracice și/sau disfagia raportează adesea anomalii minore (peristaltismul hipertensiv sau hipotensiv, SEI hipertensiv etc.), care sunt insuficiente pentru a diagnostica fie acalazia, fie SED. Aceste caracteristici sunt semnificativ neclare. Refluxul și bolile psihiatrice, în special anxietatea și depresia, sunt frecvente la aceste persoane. Un prag mai mic al durerii viscerale și simptome ale sindromului de colon iritabil sunt notate la mai mult de jumătate dintre acești pacienți. Prin urmare, tratamentul în cazul acestor pacienți trebuie să vizeze cea mai frecventă tulburare esofagiană, BRGE, sau

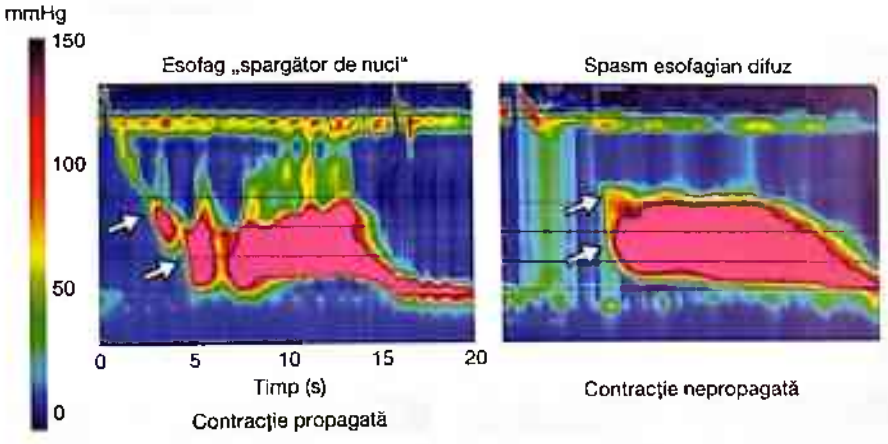


FIGURA 13-8
Topografia de presiune esofagiană a celor două variante majore ale spasmului esofagian: esofag „spărgător de nuci" (*stânga*) și spasmul esofagian difuz (*dreapta*). Spasticitatea tip „spărgător de nuci" este definită prin contracții extraordinar de viguroase și repetate cu debut peristaltic normal. Spasmul esofagian difuz este similar, dar definit în primul rând printr-o propagare rapidă la debutul contracției.

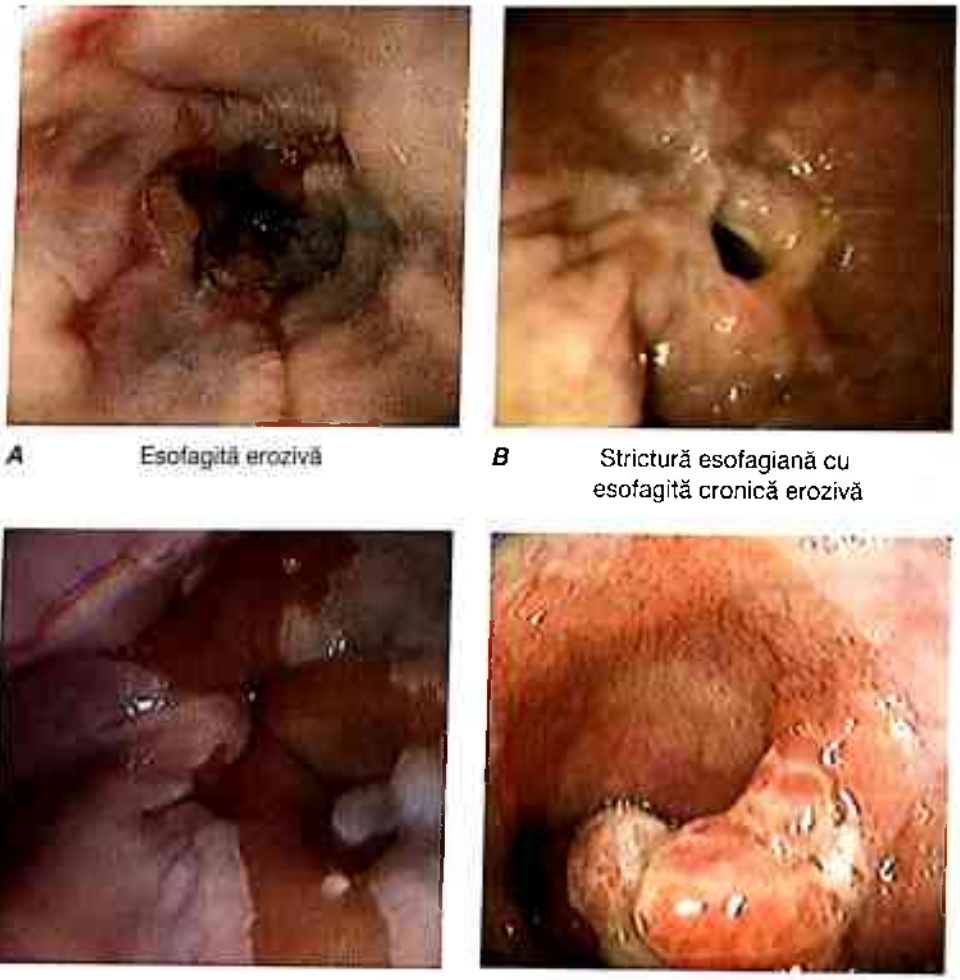
mai multe afecțiuni globale, cum ar fi depresia sau nevroza de somatizare, care se dovedesc a fi coexistente.

BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN (BRGE)

Concepția actuală despre BRGE este că ar cuprinde o familie de afecțiuni care au un caracter comun, și anume că sunt cauzate de refluxul gastroesofagian, rezultând fie simptome supărătoare, fie o serie de potențiale manifestări esofagiene și extraesofagiene. Se estimează că 15% dintre adulții din Statele Unite sunt afectați de BRGE, deși astfel de estimări se bazează doar pe autoraportările de pirozis cronic. În ceea ce privește esofagul, spectrul de leziuni include esofagita, strictura, esofagul Barrett și adenocarcinomul (**Fig. 13-9**). De interes special este incidența în creștere a adenocarcinomului esofagian, o tendință epidemiologică ce merge în paralel cu incidența tot mai mare a BRGE. În anul 2010 s-au raportat în SUA aproximativ 8 000 de cazuri noi de adenocarcinom esofagian (50% dintre toate cazurile de cancer esofagian); se estimează că incidența acestei boli a crescut de două până la de șase ori în ultimii 20 de ani.

FIZIOPATOLOGIE

Pacienții cu BRGE din subgrupul cel mai bine definit, deși o minoritate de ansamblu, au esofagită. Esofagita apare atunci când acidul gastric și pepsina care refluează determină necroza mucoasei esofagiene, provocând eroziuni și ulcere. De notat că un anumit grad de reflux gastroesofagian este normal, fiziologic interpus cu mecanismul de eructație (relaxarea tranzitorie a SEI), dar esofagita rezultă din refluxul excesiv, de multe ori însoțit de afectarea clearance-ului sucului gastric refluat. Refluxul restricționat a ceea ce este în mod fiziologic destinat depinde de integritatea anatomică și fiziologică a joncțiunii esofagogastrice, un sfincter complex format atât din SEI, cât și din diafragmul crural. Sunt recunoscute trei mecanisme dominante ale incompetenței joncțiunii esofagogastrice: (1) relaxarea tranzitorie a SEI (un reflex



A Esofagită erozivă

B Strictură esofagiană cu esofagită cronică erozivă

C Esofag Barrett

D Adenocarcinom esofagian cu esofag Barrett

FIGURA 13-9
Aspectul endoscopic al (*A*) esofagitei peptice, (*B*) al unei stricturi peptice, (*C*) al metaplaziei Barrett și (*D*) al unui adenocarcinom dezvoltat într-o zonă de esofag Barrett.

Scanned with OKEN Scanner

vagovagal în care relaxarea SEI este determinată de distensia gastrică), (2) SEI hipotensiv sau (3) afectarea anatomică a joncțiunii esofagogastrice, inclusiv hernia hiatală. De notat, al treilea factor, afectarea anatomică a joncțiunii esofagogastrice, este important atât prin el însuși, cât și pentru că interacționează cu primele două mecanisme. Relaxarea tranzitorie a SEI reprezintă cel puțin 90% din reflux la subiecții normali sau la pacienții BRGE fără hernie hiatală, dar pacienții cu hernie hiatală au un profil mai heterogen de mecanisme. Factorii ce tind să exacerbeze refluxul, indiferent de mecanism, sunt obezitatea abdominală, sarcina, stările hipersecretorii gastrice, golirea gastrică întârziată, perturbarea peristaltismului esofagian și senzația de foame.

După refluxul acid, peristaltismul întoarce fluidul refluat la stomac și clearance-ul acidului este completat prin titrarea acidului rezidual de către bicarbonatul conținut în saliva înghițită. Prin urmare, două dintre cauzele de clearance prelungit al acidului sunt deprecierea peristaltismului și salivația redusă. Afectarea golirii peristaltice poate fi atribuită perturbării peristaltismului sau refluxului suprapus asociat cu o hernie hiatală. În cazul suprapunerii refluxului, lichidul reținut în hernia hiatală de alunecare refluează în esofag în timpul relaxării SEI legată de deglutiție, un fenomen care nu are loc în mod normal.

Inerent în modelul fiziopatologic de BRGE este că sucul gastric este nociv pentru epiteliul esofagian. Cu toate acestea, hipersecreția acidă gastrică nu este de obicei un factor dominant în dezvoltarea esofagitei. O excepție evidentă este în sindromul Zollinger-Ellison, care este asociat cu esofagita severă la aproximativ 50% dintre pacienți. Un alt avertisment este în gastrita cronică cu *H. pylori*, care ar putea avea un efect protector prin inducerea gastritei atrofice concomitent cu hipoaciditate. De asemenea, pepsina, bila și enzimele pancreatice din secrețiile gastrice pot leza epiteliul esofagian, dar proprietățile lor nocive sunt fie diminuate într-un mediu acid, fie depind de aciditate pentru activare. Bila necesită atenție, pentru că persistă în lichidul refluat în ciuda medicamentelor de suprimare a acidului. Bila poate traversa membrana celulară, conferind un prejudiciu celular grav într-un mediu slab acid și a fost, de asemenea, invocată ca un cofactor în patogeneza metaplaziei și a adenocarcinomului Barrett. Prin urmare, causticitatea lichidului gastric refluat se extinde dincolo de acidul clorhidric.

SIMPTOME

Pirozisul și regurgitarea sunt simptomele tipice ale BRGE. Oarecum mai puțin frecvente sunt disfagia si durerile toracice. În fiecare caz, mai multe mecanisme potențiale de geneză a simptomului apar și se extind dincolo de conceptele de bază ale eroziunii mucoasei și ale activării nervilor senzoriali aferenți. Mai exact, hipersensibilitatea și durerea funcțională sunt tot mai mult recunoscute ca factori de confuzie. Cu toate acestea, strategia clinică dominantă este de tratament empiric cu inhibitori de acid, o evaluare suplimentară fiind necesară pentru cei care nu răspund la terapie. Excepții importante sunt pacienții cu durere toracică sau disfagie persistentă, fiecare dintre acestea putând indica afecțiuni mai grave. În cazul durerii toracice, boala cardiacă trebuie să fie analizată cu atenție. În cazul disfagiei persistente, refluxul cronic poate duce la dezvoltarea unei stricturi gastroduodenale sau a adenocarcinomului, fiecare dintre acestea beneficiind de depistarea precoce și/sau terapie specifică.

Sindroamele extraesofagiene cu o asociere stabilită cu BRGE includ tusea cronică, laringita, astmul bronșic și eroziunile dentare. O multitudine de alte afecțiuni, incluzând faringită, bronșită cronică, fibroză pulmonară, sinuzită cronică, aritmii cardiace, apnee de somn și pneumonie recurentă de aspirație au fost propuse ca asociații cu BRGE. Cu toate acestea, în ambele cazuri, este important să se sublinieze importanța asocierii, spre deosebire de cauzalitate. În multe cazuri, tulburările coexistă probabil din cauza mecanismelor patogenetice comune mai degrabă decât din cauzalitate strictă. Mecanismele potențiale ale manifestărilor BRGE extraesofagiene sunt fie regurgitare cu contact direct între lichidul refluat și structurile supraesofagiene, fie printr-un reflex vagovagal care activează refluxul esofagian prin nervii aferenți, declanșând reflexe vagale ferente, cum ar fi bronhospasm, tuse sau aritmii.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Deși în general destul de caracteristice, simptomele BRGE trebuie diferențiate de simptomele legate de esofagita infecțioasă, medicamentoasă sau eozinofilică, ulcerul peptic, dispepsie, colici biliare, boli coronariene și tulburări de motilitate esofagiană. Este important ca boala coronariană să fie luată în considerare devreme, din cauza implicațiilor sale potențial letale. Elementele rămase ale diagnosticului diferențial pot fi abordate prin endoscopie, teste gastrointestinale superioare sau ecografia tractului biliar, după caz. Distincția dintre esofagitele de diverse etiologii este, de obicei, făcută cu ușurință prin endoscopie cu biopsie de mucoasă, care este necesară pentru a evalua inflamația eozinofilică. În ceea ce privește aspectul endoscopic, esofagita infecțioasă este difuză și tinde să implice esofagul proximal mult mai des decât o face esofagita de reflux. Ulcerațiile observate în esofagita peptică sunt de obicei solitare și distale, în timp ce ulcerațiile infecțioase sunt punctiforme și difuze. Esofagita eozinofilică prezintă în mod caracteristic mai multe inele esofagiene, cute liniare sau punctiforme de exsudat alb. Ulcerațiile esofagiene din esofagita medicamentoasă sunt de obicei singulare și profunde la punctele de îngustare luminală, în special în apropierea carinei, evitând esofagul distal.

COMPLICAȚII

Complicațiile BRGE sunt legate de esofagita cronică (sângerare și strictură) și de relația dintre BRGE și adenocarcinomul esofagian. Cu toate acestea, atât esofagita, cât și

Scanned with OKEN Scanner

strictur ile peptice au devenit tot mai rare în epoca medicamentelor antisecretorii potente. În schimb, cea mai severă consecință histologică a BRGE este metaplazia Barrett cu riscul asociat de adenocarcinom esofagian, iar incidența acestor leziuni a crescut, nu a scăzut, în epoca de supresie potentă a acidului.

Metaplazia Barrett, recunoscută endoscopic prin extensii în limbi de flacără de mucoasă roșie care se extind proximal de joncțiunea gastroesofagiană (Fig. 13-9) sau histopatologic prin constatarea metaplaziei columnare specializate, este asociată cu un risc de cel puțin 20 de ori mai mare pentru dezvoltarea de adenocarcinom esofagian.

Metaplazia Barrett poate progresa la adenocarcinom prin etapele intermediare de displazie de grad jos și înalt (**Fig. 13-10**). Din cauza acestui risc, în special ariile Barrett și în general orice arii care includ anomalii ar trebui să fie biopsiate extensiv. Rata de dezvoltare a cancerului este estimată la 0,5% pe an, dar variază, extinderea metaplaziei Barrett necesară pentru stabilirea diagnosticului contribuind la variabilitatea și inconsecvența din această evaluare a riscurilor. Grupul cu cel mai mare risc este cel al bărbaților albi, obezi, cu vârsta de 50-60 de ani. Cu toate acestea, în ciuda practicii comune, utilitatea screeningului endoscopic și a programelor de supraveghere pentru a controla riscul adenocarcinomului nu a fost stabilită. De asemenea, de notat că nicio dovadă clară nu confirmă că terapia antisecretorie sau chirurgia antireflux agresivă determină regresia esofagului Barrett sau previne adenocarcinomul.

Deși managementul esofagului Barrett rămâne controversat, găsirea displaziei în esofagul Barrett, în special displazie de grad înalt, necesită intervenție ulterioară. În plus față de rata ridicată a progresiei la adenocarcinom, există, de asemenea, o prevalență ridicată a cancerului coexistent nerecunoscut cu displazie de grad înalt. Cu toate acestea, tratamentul rămâne controversat. Esofagectomia, supravegherea endoscopică intensivă, precum și ablația mucoasei au fost toate susținute. În prezent, cei mai mulți specialiști susțin esofagectomia ca tratament pentru displazie de grad înalt la un pacient altfel sănătos cu risc chirurgical minim. Cu toate acestea, esofagectomia are o mortalitate variind între 3 și 10%, și o morbiditate substanțială. Acest lucru, asociat cu tot mai multe dovezi de eficacitate a tratamentului endoscopic cu dispozitive de ablație prin radiofrecvență construite cu acest scop, a determinat pe mulți să favorizeze această terapie ca o alternativă de preferat.

TRATAMENT **Boala de reflux gastroesofagian (BRGE)**

Modificările stilului de viață sunt în mod obișnuit susținute ca terapie pentru BRGE. În general, acestea se încadrează în trei categorii: (1) evitarea alimentelor care reduc presiunea sfincterului esofagian inferior, ceea ce le face „refluxogene" (acestea includ de obicei alimente grase, alcool, mentă, alimente pe bază de roșii, eventual cafea și ceai), (2) evitarea alimentelor acide, care sunt în mod inerent iritante, și (3) adoptarea unor comportamente care să minimizeze refluxul și/sau pirozisul. În general, dovezi minime susțin eficacitatea acestor măsuri. Cu toate acestea, experiența clinică arată că subgrupurile de pacienți beneficiază de recomandări specifice, bazate pe istoria unică și profilul simptomelor. Un pacient cu tulburări de somn din cauza pirozisului nocturn poate beneficia de ridicarea patului și evitarea de a mânca înainte de culcare, dar aceste recomandări sunt inutile pentru un pacient fără simptome nocturne. Recomandarea cea mai aplicabilă este scăderea în greutate. Chiar dacă beneficiul cu privire la reflux nu poate fi asigurat, asocierea puternică epidemiologică între obezitate și BRGE și câștigurile secundare de sănătate cu reducerea în greutate sunt foarte importante.

Abordarea farmacologică dominantă a gestionării BRGE este cu inhibitori ai secreției de acid gastric și multe

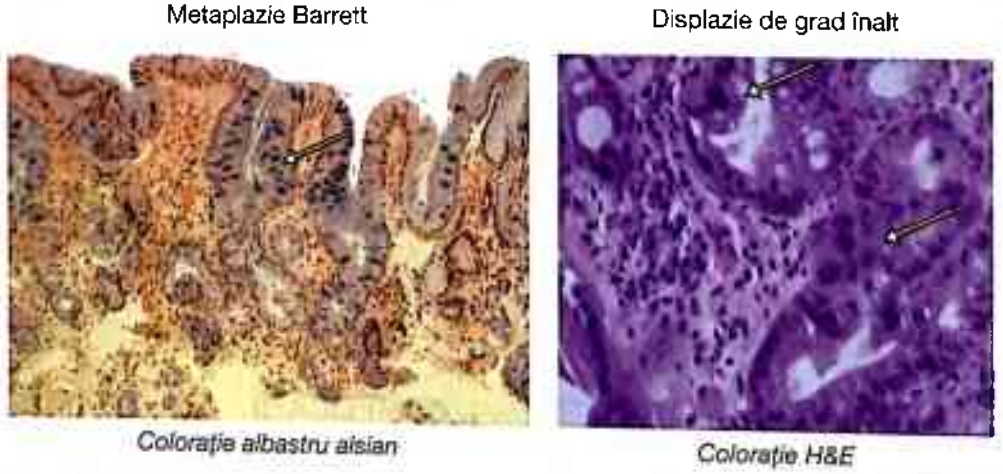


FIGURA 13-10
Histopatologie de metaplazie Barrett și esofag Barrett cu displazie de grad înalt. H&E, hematoxilină și eozină.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

studii susțin eficacitatea acestei abordări. Reducerea farmacologică a aciditățiisucului gastric nu previne refluxul, dar ameliorează simptomele de reflux și permite vindecarea esofagitei. Ierarhia eficacității între medicamente este paralelă cu potența lor antisecretorie. Inhibitorii de pompă de protoni (IPP) sunt mult mai eficienți decât antagoniștii receptorilor de histamină$_2$ (H_2RA) și ambele sunt superioare față de placebo. Nu există diferențe majore între IPP și numai un câștig modest este realizat prin creșterea dozei.

În mod paradoxal, frecvența percepută și severitatea pirozisului se corelează slab cu prezența sau severitatea esofagitei. Când tratamentele pentru BRGE sunt evaluate în funcție de rezolvarea pirozisului, atât eficacitatea, cât și diferențele între medicamente sunt mai puțin clare decât obiectivul de vindecare al esofagitei. Deși există aceeași ierarhie globală a eficacității, ratele de eficacitate observate sunt mai mici și variază foarte mult, probabil reflectând heterogenitatea pacientului.

Simptomele de reflux tind să fie cronice, indiferent de esofagită. Astfel, o strategie frecventă de management este un tratament indefinit cu IPP sau H_2RA, după cum este necesar pentru controlul simptomelor. Efectele secundare ale tratamentului cu IPP sunt în general minime. Absorbția de vitamină B_{12}, calciu, fier poate fi compromisă și susceptibilitatea la infecții enterice, în special colita cu *Clostridium difficile*, a crescut cu acest tratament. Prin urmare, ca orice medicament, doza trebuie redusă la minimum pentru cât este necesar.

Fundoplicatura laparoscopică Nissen, în care stomacul proximal este înfășurat în jurul esofagului distal pentru a crea o barieră antireflux, este o alternativă chirurgicală la gestionarea BRGE cronice. La fel ca și cu terapie IPP, dovezile cu privire la utilitatea fundoplicaturii sunt cele mai puternice pentru tratarea esofagitei și studiile controlate sugerează eficacitatea similară cu terapia IPP. Cu toate acestea, beneficiile fundoplicaturii trebuie puse în balanță cu efectele potențial dăunătoare, incluzând morbiditatea și mortalitatea chirurgicală, disfagie postoperatorie, eșec sau o anomalie care necesită reoperație, incapacitatea de a eructa și creșterea balonării, flatulență și simptome intestinale după intervenția chirurgicală.

ESOFAGITA EOZINOFILICĂ

Esofagita eozinofilică (EEo) este recunoscută la adulții și copiii din întreaga lume. Studiile populaționale sugerează că prevalența este mai mare de 1:1000 de persoane, cu o predilecție pentru bărbații de culoare albă. Prevalența crescândă de EEo este atribuită unei combinații de incidență tot mai mare și de creștere a gradului de conștientizare a stării. Există, de asemenea, o înțelegere incompletă, dar importantă, a suprapunerii între EEo și BRGE ce întârzie sau produce confuzii în ceea ce privește diagnosticul bolii în multe cazuri.

EEo este diagnosticată pe baza unei combinații de simptome esofagiene tipice și biopsii ale mucoasei esofagiene care demonstrează infiltrarea celulelor scuamoase epiteliale esofagiene cu eozinofile. Etiologiile secundare de eozinofilie esofagiană, incluzând BRGE, hipersensibilitate medicamentoasă, afecțiuni ale țesutului conjunctiv, sindrom hipereozinofilic și infecție, sunt excluse. Dovezile actuale indică faptul că EEo este o tulburare alergică indusă de sensibilizarea antigenică la persoanele sensibile. Studiile au demonstrat un rol important al alergenilor din dietă atât în patogeneza, cât și în tratamentul EEo. Alergenii aerieni pot contribui, dar există mult mai puține dovezi în acest sens. Istoria naturală a afecțiunii este incertă, fiind consecințe pentru netratarea pacienților asimptomatici sau cu simptome minime.

EEo ar trebui să fie puternic luată în considerare la copiii și adulții cu disfagie și impactare cu produse alimentare, indiferent de prezența sau absența pirozisului. Alte simptome pot include durere toracică atipică și pirozis, în special pirozis refractar la IPP. Un istoric de alergii alimentare, astm, eczemă sau rinită alergică este prezent la majoritatea pacienților. Citokinele, cum ar fi IL-5, eotaxina și chemokinele legate de activare și timus (TARC), pot avea niveluri crescute în ser. Constatările caracterisce endoscopice includ mai multe inele esofagiene, cute liniare și exsudate punctiforme (**Fig. 13-11**). Confirmarea histologică se face cu demonstrarea numărului crescut de eozinofile în mucoasa esofagiană (în general ≥ 15 eozinofile pe câmp de mare putere) (**Fig. 13-12**). Fibroza, calibrul îngust al esofagului și strictura pot apărea în EEo, dar variabilele predictive pentru acestea nu sunt cunoscute. Complicațiile bolii includ impactarea alimentară și perforația esofagiană.

Tratamentele pentru EEo includ restricții alimentare, IPP, glucocorticoizi sistemici sau topici, montelukast, modulatori imunologici și dilatarea endoscopică a stricturilor. În special, testarea alergică [testul RAST (radioalergosorbent test), prick-test cutanat] a demonstrat specificitate limitată în identificarea alimentelor cauzale. Odată ce eozinofilia esofagiană este demonstrată, pacienții la care rebuie făcut diagnostic diferențial cu BRGE trebuie supuși unei cure cu IPP pentru a determina dacă aceasta duce la o îmbunătățire clinică sau histologică. Dacă simptomele și eozinofilia persistă în pofida terapiei IPP, alte opțiuni de tratament ar trebui urmate. Glucocorticoizii topici (fluticazonă propionat sau budesonid) sunt cele mai frecvent utilizate tratamente la adulți, dar dieta restrictivă s-a dovedit a fi eficace în primul rând în studii pediatrice. Glucocorticoizii sistemici sunt rezervați pentru pacienții grav afectați refractari la alte tratamente. Dilatarea esofagiană trebuie efectuată cu prudență la pacienții cu stricturi din cauza preocupărilor legate de un risc crescut de lezare a peretelui esofagian și perforație.

ESOFAGITA INFECȚIOASĂ

Din cauza utilizării crescute a imunosupresoarelor pentru transplantul de organe, precum și pentru bolile inflamatorii

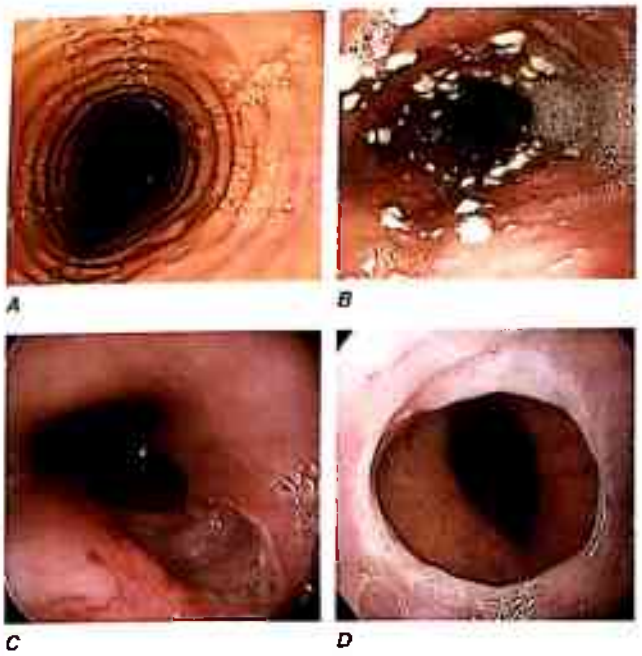


FIGURA 13-11
Caracteristici endoscopice ale (*A*) esofagitei eozinofilice (EEo), (*B*) ale esofagitei cu *Candida*, (*C*) ale ulcerului gigantic asociat cu HIV şi (*D*) ale inelului Schatzki.

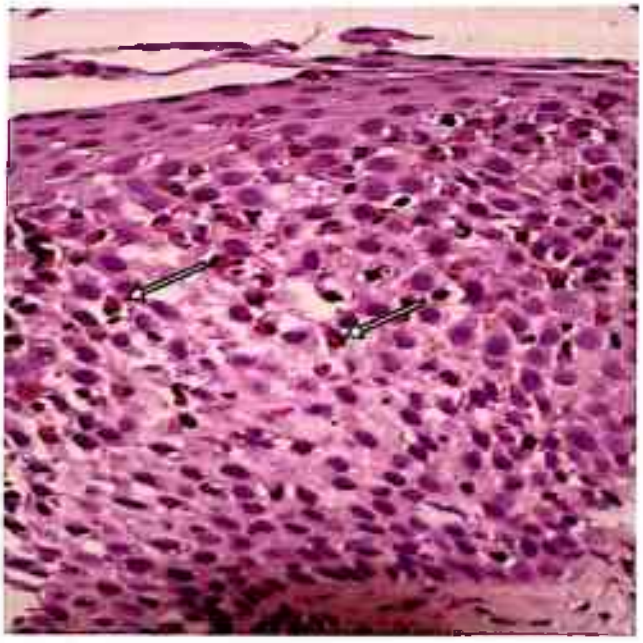


FIGURA 13-12
Histopatologie de esofagită eozinofilică (EEo) arătând infiltrarea densă a epiteliului scuamos esofagian cu eozinofile. Inflamaţia eozinofilică poate fi, de asemenea, observată în boala de reflux gastroesofagian (BRGE); pragul optim discriminatoriu pentru EEo este > 15 eozinofile pe câmp de mare putere.

cronice, şi a chimioterapiei, alături de epidemia de SIDA, infestaţiile cu specii de *Candida*, infecţiile cu virus herpetic şi citomegalovirus (CMV) au devenit relativ comune. Deşi rare, esofagitele infecţioase apar, de asemenea, şi la pacienţi imunocompetenţi, virusul herpes simplex şi *Candida albicans* fiind cei mai frecvenţi patogeni. Printre bolnavii de SIDA, esofagita infecţioasă devine mai frecventă odată cu scăderea CD4; cazurile sunt rare la CD4 > 200 şi frecvent atunci când < 100. De asemenea, HIV se poate asocia cu un sindromul autolimitant de ulcer esofagian acut cu ulceraţii orale şi o erupţie tegumentară maculopapulară la momentul seroconversiei. În plus, unii pacienţi cu boală avansată prezintă ulcere esofagiene profunde, persistente, tratate cu glucocorticoizi orali sau talidomidă. Cu toate acestea, datorită utilizării pe scară largă a inhibitorilor de protează, a fost observată o reducere a acestor complicaţii în infecţia cu HIV.

Indiferent de agentul infecţios, odinofagia este un simptom caracteristic esofagitei infecţioase; disfagia, durerile toracice şi hemoragia sunt, de asemenea, frecvente. Odinofagia este neobişnuită în esofagita de reflux, deci prezenţa sa ar trebui să ridice întotdeauna suspiciunea unei etiologii alternative.

ESOFAGITA CANDIDOZICĂ

Candida se găseşte în mod normal în faringe, dar poate deveni patogenă şi poate produce esofagită în cazul unei gazde compromise; *C. albicans* este cel mai frecvent implicată. De asemenea, esofagita candidozică apare în staza esofagiană secundară tulburărilor motorii esofagiene şi diverticulilor. Pacienţii acuză odinofagie şi disfagie. Dacă aftele orale sunt prezente, este necesară terapia empirică, dar coinfecţia este frecventă, iar simptomele persistente ar trebui să conducă la endoscopie promptă cu biopsie, care este evaluarea de diagnostic cea mai utilă. Esofagita cu *Candida* are un aspect caracteristic de plăci albe friabile. Rar, esofagita candidozică este complicată de sângerare, perforaţie, strictură sau invazie sistemică. Fluconazol oral (200 mg în prima zi, urmat de 100 mg zilnic) timp de 7-14 zile este tratamentul preferat. Pacienţii refractari la fluconazol pot răspunde la itraconazol. Alternativ, pacienţii care răspund slab sau cei care nu pot înghiţi medicamente pot fi trataţi cu echinocandin intravenos (caspofungină 50 mg zilnic, 7-21 zile). Amfotericina B (10-15 mg i. v. perfuzie, 6 ore zilnic, doză totală de 300-500 mg) este folosită în cazurile severe.

ESOFAGITA HERPETICĂ

Virusul Herpes simplex tip 1 sau 2 poate provoca esofagită. Veziculele nazale sau la nivelul buzelor pot coexista şi sunt sugestive pentru etiologia herpetică. Virusul varicelo-zosterian poate provoca, de asemenea, esofagită la copiii cu varicelă sau la adulţii cu zona zoster. Constatările caracteristice endoscopice sunt veziculele şi ulceraţiile mici, perforante spre exterior. Deoarece infecţiile cu Herpes simplex

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

sunt limitante la epiteliul scuamos, biopsiile din marginile ulcerului arată cel mai probabil nucleii caracteristici (boabe de nisip), corpi de incluziune eozinofilici Cowdry de tip A și celule gigantice. Cultura sau testul de reacție în lanț a polimerazei (PCR) sunt utile pentru identificarea tulpinilor rezistente la aciclovir. Infecția este adesea autolimitantă, după o perioadă de 1-2 săptămâni. Aciclovirul (400 mg p. o. de 5 ori pe zi, 14-21 de zile) sau valaciclovirul (1 g p. o. 2 ori pe zi, 7 zile) reduce morbiditatea. La pacienții cu odinofagie severă se administrează aciclovir i. v. (5 mg/kgcorp la fiecare 8 ore, 7-14 zile), foscarnet (90 mg/kgcorp i. v. de 2 ori pe zi, 2-4 săptămâni) sau famciclovir p. o.

ESOFAGITA CU CITOMEGALOVIRUS

Esofagita cu CMV apare numai la pacienții imunodeprimați, în special la beneficiarii de transplant. CMV este de obicei activat dintr-un stadiu latent sau poate fi dobândit din transfuzii. Endoscopic, leziunile CMV apar ca ulcere serpiginoase într-o mucoasă altfel normală, în special în esofagul distal. Biopsiile din baza ulcerației au cel mai mare randament de diagnostic pentru identificarea nucleilor patognomonici mari sau a corpilor de incluziune citoplasmatici. Imunohistologia cu anticorpi monoclonali anti-CMV și testele de hibridizare *in situ* sunt utile pentru diagnosticarea precoce. Ganciclovirul, 5 mg/kgcorp la fiecare 12 ore i. v., este tratamentul de elecție. Valganciclovirul (900 mg de 2 ori pe zi), o formulă orală a ganciclovirului, sau foscarnet (90 mg/kgcorp la fiecare 12 ore i. v.) pot fi de asemenea folosite. Terapia este continuată până la vindecare, care poate dura 3-6 săptămâni.

TRAUMATISMUL MECANIC SAU LEZIUNEA IATROGENICĂ

PERFORAȚIA ESOFAGIANĂ

Cele mai multe cazuri de perforație esofagiană sunt rezultatul folosirii instrumentelor în esofag sau al unui traumatism. Alternativ, vărsăturile puternice sau eructațiile pot duce la ruptura spontană a joncțiunii gastroesofagiene (sindromul Boerhaave). Mai rar, esofagita corozivă sau neoplasmul duce la perforare. Perforația instrumentală, în cazul endoscopiei sau al plasării tubului nazogastric, se produce, de obicei, în hipofaringe sau la nivelul joncțiunii esofagogastrice. Perforația poate apărea, de asemenea, la nivelul stricturii în cazul dezimpactării endoscopice a alimentelor sau a dilatării esofagiene. Perforația esofagiană provoacă durere retrosternală pleuritică ce poate fi asociată cu pneumomediastinul și emfizemul subcutanat. Mediastinita este o complicație majoră a perforației esofagiene și recunoașterea promptă este esențială pentru optimizarea rezultatului. CT toracic este cel mai sensibil test în detectarea aerului mediastinal. Perforația esofagiană este confirmată printr-o radiografie cu substanță de contrast; de obicei, Gastrografin urmat de bariu. Tratamentul include aspirație nazogastrică și antibiotice cu spectru larg, administrate parenteral, cu drenaj chirurgical prompt și repararea scurgerilor libere. Terapia conservatoare cu statutus NPO (nimic per os) și antibiotice fără chirurgie poate fi adecvată în cazul perforației instrumentale minore care este depistată precoce. Cliparea endoscopică sau plasarea unui stent pot fi indicate în cazurile neoperabile, cum ar fi tumorile perforate.

RUPTURA MALLORY-WEISS

Vărsăturile, eructația sau tusea puternică pot provoca o ruptură nontransmurală la joncțiunea gastroesofagiană, care este o cauză frecventă de hemoragie gastrointestinală superioară. Cei mai mulți pacienți se prezintă cu hematemeză. Vărsăturile în antecedente sunt anticipate, dar nu întotdeauna evidente. Sângerarea dispare de obicei spontan, dar cea prelungită poate răspunde la epinefrină local sau terapie prin cauterizare, clipare endoscopică sau embolizarea angiografică. Rareori, este necesar tratamentul chirurgical.

ESOFAGITA DE IRADIERE

Esofagita de iradiere poate complica tratamentul pentru cancerul toracic, în special de sân și pulmonar, cu riscul proporțional cu doza de radiații. Medicamentele radiosensibilatoare, cum ar fi doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamida și cisplatinul, cresc, de asemenea, riscul. Disfagia și odinofagia pot dura săptămâni sau luni după tratament. Mucoasa esofagiană devine eritematoasă, edematoasă și friabilă. Fibroza submucoasei, modificările țesutului degenerativ și stricturile pot să apară la ani de zile de la expunerea la radiații. Expunerea la radiații > 5 000 cGy a fost asociată cu un risc crescut de stricturi esofagiene. Tratamentul pentru esofagita acută de iradiere este de susținere. Stricturile cronice sunt gestionate cu dilatarea esofagiană.

ESOFAGITA COROZIVĂ

Leziunea caustică esofagiană din cauza ingestiei de alcaline sau, mai rar, de acid poate fi accidentală sau o tentativă de suicid. Absența leziunii orale nu exclude posibila implicare esofagiană. Astfel, se recomandă evaluarea endoscopică timpurie pentru a evalua și gradul lezării mucoasei esofagiene. Leziunea severă corozivă poate duce la perforația esofagiană, sângerare, strictură și deces. Glucocorticoizii nu s-au dovedit a îmbunătăți rezultatele clinice ale esofagitei corozive acute și nu sunt recomandate. Vindecarea leziunii caustice grave este de obicei asociată cu formarea de stricturi severe și necesită de multe ori dilatări repetate.

ESOFAGITA MEDICAMENTOASĂ

Esofagita indusă de medicamente apare atunci când o pastilă înghițită nu traversează întregul esofag și se

blochează în lumen. În general, acest lucru este atribuit unor obiceiuri greșite de administrare: lichid inadecvat cu pilula sau poziție orizontală imediată după luarea pastilei. Cel mai frecvent, pilula se depune în mijlocul esofagului lângă intersecția aortei sau carina. Compresia extrinsecă exercitată de aceste structuri oprește circulația pilulei sau a capsulei. De la descrierea inițială din 1970, au fost raportate mai mult de 1 000 de cazuri de esofagită, sugerând că acesta nu este un eveniment neobișnuit. O mare varietate de medicamente sunt implicate, cele mai frecvente fiind doxiciclina, tetraciclina, chinidina, fenitoina, clorura de potasiu, sulfatul de fier, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) și bifosfonații. Cu toate acestea, practic orice pilulă poate duce la esofagită, dacă nu se acordă atenție modului de administrare.

Simptomele tipice ale esofagitei medicamentoase sunt durerea toracică și odinofagia cu debut brusc. În mod caracteristic, durerea se dezvoltă în câteva ore sau va trezi individul din somn. Cunoașterea pastilei vinovate elimină necesitatea de teste diagnostice la majoritatea pacienților. Dacă se efectuează endoscopie, ulcerația localizată sau inflamația este evidentă. Histologic, inflamația acută este tipică. CT toracic va dezvălui, uneori, îngroșarea peretelui esofagian în concordanță cu inflamația transmurală. Deși starea dispare, de obicei, în câteva zile sau săptămâni, simptomele pot persista luni de zile și strictura se poate dezvolta în cazurile severe. Nicio terapie specifică nu este cunoscută pentru a grăbi procesul de vindecare, dar medicamente antisecretorii sunt frecvent prescrise pentru a elimina refluxul concomitent ca factor agravant. În cazul formării unei stricturi, este indicată dilatarea.

CORPII STRĂINI ȘI IMPACTAREA ALIMENTARĂ

Alimentele sau corpii străini se pot bloca în esofag determinând obstrucție completă, incapacitatea de a manevra secrețiile (spume la gură) și durere toracică severă. Impactarea alimentară poate apărea din cauza stricturilor, a carcinomului, a inelului Schatzki, a esofagitei eozinofilice sau a alimentării pur și simplu neatente. În cazul în care nu se rezolvă spontan, alimentele impactate sunt îndepărtate endoscopic. Utilizarea enzimelor ce distrug carnea, pentru a facilita trecerea bolusului de carne este descurajată din cauza potențialului de lezare esofagiană. Glucagonul (1 mg i.v.) este uneori încercat înaintea dislocării endoscopice. După tratamentul de urgență, pacienții ar trebui să fie evaluați pentru cauze posibile ale impactării cu tratament administrat așa cum este indicat.

MANIFESTĂRI ESOFAGIENE ALE BOLILOR SISTEMICE

SCLERODERMIA ȘI BOLILE DE COLAGEN

Esofagul din sclerodermie (SEI hipotensiv și peristaltism esofagian absent) a fost inițial descris ca o manifestare simptomatică de sclerodermie sau a altor boli vasculare de colagen și considerat a fi specific pentru aceste afecțiuni. Totuși, această nomenclatură s-a dovedit ulterior regretabilă și a fost eliminată pentru că se estimează că jumătate dintre pacienți nu se califică pentru o boală sistemică identificabilă, iar boala de reflux este de multe ori singura asociere identificată. Când esofagul din sclerodermie apare ca o manifestare a unei boli vasculare de colagen, concluziile histopatologice sunt de infiltrare și distrugere a musculare proprii esofagiene cu depunere de colagen și fibroză. Patogeneza absenței peristaltismului și a SEI hipotensiv în absența unei boli vasculare de colagen este necunoscută. Indiferent de cauza principală, anomaliile manometrice predispun pacienții la BRGE severă din cauza funcției inadecvate de barieră SEI combinată cu un clearance esofagian scăzut al acidului refluat. Disfagia poate fi, de asemenea, manifestă, dar este, în general, ușoară și ameliorată prin consumul de alimente în poziție verticală și utilizarea de lichide pentru a facilita golirea solidelor.

AFECȚIUNI DERMATOLOGICE

O serie de tulburări dermatologice (pemfigus vulgar, pemfigus bulos, pemfigoid cicatricial, sindromul Behçet, epidermoliză buloasă) pot afecta orofaringele și esofagul, în special esofagul proximal, cu vezicule, bule, membrane și stricturi. Tratamentul cu glucocorticoizi este de obicei eficace. Lichenul plan eroziv, sindromul Stevens-Johnson și boala grefă-contra-gazdă pot implica, de asemenea, esofagul. Dilatarea esofagiană poate fi necesară pentru a trata stricturile.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 14

BOALA ULCEROASĂ ȘI AFECȚIUNI ASOCIATE

John Del Valle

BOALA ULCEROASĂ

Durerea epigastrică sub formă de arsură exacerbată de post și ameliorată de alimentație este un complex de simptome asociat cu boala ulceroasă peptică (BUP)). Un ulcer este definit ca o perturbare a integrității mucoasei stomacului și/sau a duodenului conducând la un defect local sau o excavație dată de inflamația activă. Ulcerele apar în stomac și/sau duoden și sunt adesea de natură cronică. Tulburările peptice acide sunt foarte frecvente în Statele Unite, cu 4 milioane de persoane (cazuri noi și recidive) afectate pe an. Prevalența pe parcursul vieții a BUP în Statele Unite este aproximativ 12% la bărbați și 10% la femei. Mai mult decât atât, se estimează că 15 000 de decese pe an sunt cauzate de BUP complicată. Impactul financiar al acestor afecțiuni comune a fost substanțial, cu o încărcare estimată la costuri directe și indirecte de îngrijire a sănătății de 10 miliarde de dolari pe an în Statele Unite.

FIZIOLOGIA GASTRICĂ

Deși mucoasa gastroduodenală este atacată constant de o serie de agenți nocivi (acid, pepsină, acizi biliari, enzime pancreatice, medicamente și bacterii), integritatea acesteia este menținută de un sistem complex care oferă apărare și vindecare.

Anatomia gastrică

Mucoasa gastrică (epiteliu simplu) este formată din pliuri care conțin adâncituri gastrice microscopice, fiecare ramificându-se în patru sau cinci glande gastrice formate din celule epiteliale înalt specializate. Structura glandelor gastrice variază în funcție de localizarea lor. Glandele din cardia gastrică reprezintă < 5% din suprafața glandelor gastrice și conțin celule mucoase și endocrine. Dintre glandele gastrice 75% se găsesc în mucoasa oxintică și conțin celule parietale, cardinale, endocrine, enterocromafine și enterocromafin-like (ECL) (Fig. 14-1). Glandele pilorice conțin celule mucoase și endocrine (inclusiv celulele gastrinice) și se găsesc în antrum.

Celula parietală, numită și celulă oxintică, se găsește de obicei la nivelul gâtului, sau al istmului, sau al glandei oxintice. Celula parietală în repaus, sau nestimulată, are tubulovezicule citoplasmatice proeminente și canalicule intracelulare

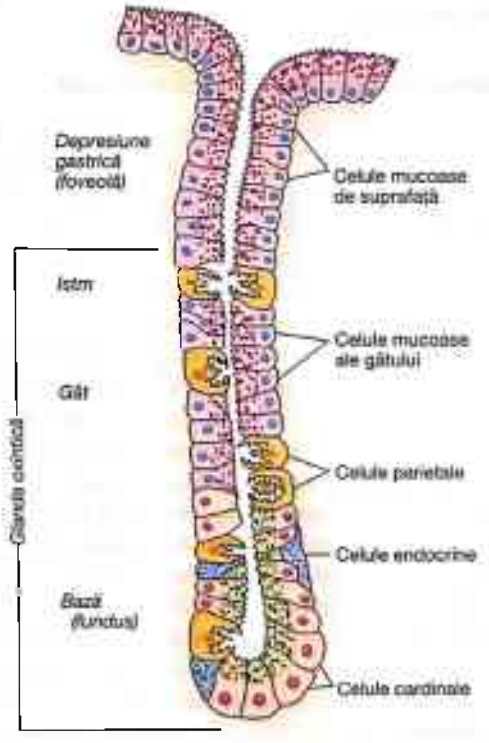


FIGURA 14-1
Reprezentarea schematică a glandei gastrice oxintice. (Adaptat după S. Ito, J. F. Winchester: *Cell Biol* 16:. 541, 1963. © Universitatea Rockefeller Press.)

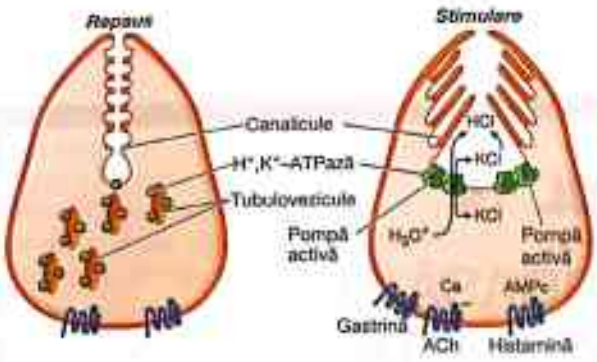


FIGURA 14-2
Celulă gastrică parietală supusă transformării după stimularea mediată de un secretogog. AMPc, adenozin monofosfat ciclic. (Adaptat după S. J. Hersey, G. Sachs: *Fiziologia Rev* 75: 155, 1995.)

care conțin microvili scurți de-a lungul suprafeței sale apicale (Fig. 14-2). H^+, K^+-adenozin trifosfataza (ATPaza) este exprimată în membrana tubuloveziculelor; în momentul stimulării celulelor, această membrană, împreună cu membranele apicale, se transformă într-o rețea densă de canalicule intracelulare apicale care conțin microvilozități lungi. Secreția de acid, un proces care necesită energie mare, are loc la suprafața apicală canaliculară. Numeroase mitocondrii (30-40% din volumul celular total) generează energia necesară pentru secreție.

Apărarea mucoasei gastroduodenale

Epiteliul gastric este sub asalt constant de către o serie de factori nocivi endogeni, incluzând acidul clorhidric (HCl), pepsinogenul/pepsina și sărurile biliare. În plus, un flux constant de substanțe exogene, precum medicamente, alcool și bacterii, întâlnesc mucoasa gastrică. La acest nivel, un sistem biologic extrem de complicat împiedică lezarea mucoasei și repară orice leziune care ar putea apărea.

Sistemul de apărare al mucoasei poate fi imaginat ca o barieră cu trei niveluri, compusă din elemente preepiteliale, epiteliale și subepiteliale (Fig. 14-3). Prima linie de apărare este un strat de mucus-bicarbonat-fosfolipide, care servește ca o barieră fizico-chimică pentru mai multe molecule, inclusiv ionii de hidrogen. Mucusul este secretat în mod regulat de celulele epiteliale gastroduodenale de suprafață. El este compus în principal din apă (95%) și dintr-un amestec de fosfolipide și glicoproteine (mucină). Gelul mucos funcționează ca un strat de apă imobil ce împiedică difuzia ionilor și a moleculelor, precum pepsina. Bicarbonatul, secretat într-un mod regulat de celulele epiteliale de suprafață ale mucoasei gastroduodenale în gelul mucos, formează un gradient de pH ce variază de la 1 la 2 pe suprafața luminală gastrică și ajunge la 6-7 de-a lungul suprafeței celulelor epiteliale.

Suprafața celulelor epiteliale furnizează următoarea linie de apărare prin mai mulți factori, inclusiv producția de mucus, transportatori ionici ai celulelor epiteliale care mențin pH-ul intracelular și producție de bicarbonat și joncțiuni strânse intracelulare. Suprafața celulelor epiteliale generează proteine de șoc termic, care împiedică denaturarea proteinelor și protejează celulele de anumiți factori, cum ar fi creșterea temperaturii, agenți citotoxici sau stres oxidativ. Celulele epiteliale generează, de asemenea, peptide TFF (*trefoil factor family*) și catelicidine, care joacă, de asemenea, un rol în protecția suprafeței celulare și în regenerare. În cazul în care bariera preepitelială este întreruptă, celulele epiteliale gastrice de la granița leziunii pot migra pentru a restabili regiunea deteriorată (*restitution*). Acest proces are loc independent de diviziunea celulară și necesită flux sangvin neîntrerupt și un pH alcalin. Mai mulți factori de creștere, incluzând factorul de creștere epidermic (EGF), factorul de creștere și transformare (TGF) α și factorul de creștere a fibroblastelor (FGF), modulează procesul de reparare. Defectele mai mari, care nu sunt reparate eficient prin *restitution*, necesită proliferarea celulelor. Regenerarea celulelor epiteliale este reglată de prostaglandine și factori de creștere, cum ar fi EGF și TGF-α. Concomitent cu reînnoirea celulelor epiteliale, are loc formarea de noi vase (angiogeneza) în jurul locului microvascular lezat. Atât FGF cât și factorul de creștere endotelial vascular (VEGF) sunt importante în reglarea angiogenezei la nivelul mucoasei gastrice.

Componenta-cheie a apărării subepiteliale/sistemului de reparare este un sistem microvascular complicat din stratul submucos gastric, oferind HCO^-, care neutralizează acidul generat de celulele parietale. Mai mult, acest pat microcirculator oferă o aprovizionare adecvată de micronutrimente și oxigen, în timp ce îndepărtează produșii metabolici toxici.

Prostaglandinele joacă un rol central în apărarea/repararea epitelială gastrică (Fig. 14-4). Mucoasa gastrică conține cantități crescute de prostaglandine care reglează eliberarea de bicarbonat și mucus, inhibă secreția celulelor parietale și sunt importante în menținerea fluxului de sânge la mucoasă. Prostaglandinele sunt derivate din acidul arahidonic esterificat, care este format din fosfolipide (membrana celulară) prin acțiunea fosfolipazei A_2. O enzimă-cheie care controlează etapa de limitare a vitezei în sinteza prostaglandinelor este ciclooxigenaza (COX), care este prezentă în două izoforme (COX-1 și COX-2), fiecare având caracteristici distincte în ceea ce privește structura, distribuția tisulară și expresia. COX-1 este exprimat într-o gazdă în țesuturi, inclusiv stomac, trombocite, rinichi și celule endoteliale. Această izoenzimă este exprimată într-o manieră constitutivă și joacă un rol important în menținerea integrității funcției renale, a agregării plachetare și a integrității gastrointestinale (GI) la nivelul mucoaselor. În schimb, expresia COX-2 este inductibilă de stimulii inflamatori și se exprimă în macrofage, leucocite, fibroblaste și celule sinoviale. Efectele benefice ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) asupra țesutului inflamat se datorează inhibării COX-2; toxicitatea acestor medicamente (de exemplu, ulcerații ale mucoasei GI și disfuncții renale) este corelată cu inhibarea izoenzimei COX-1. AINS înalt

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

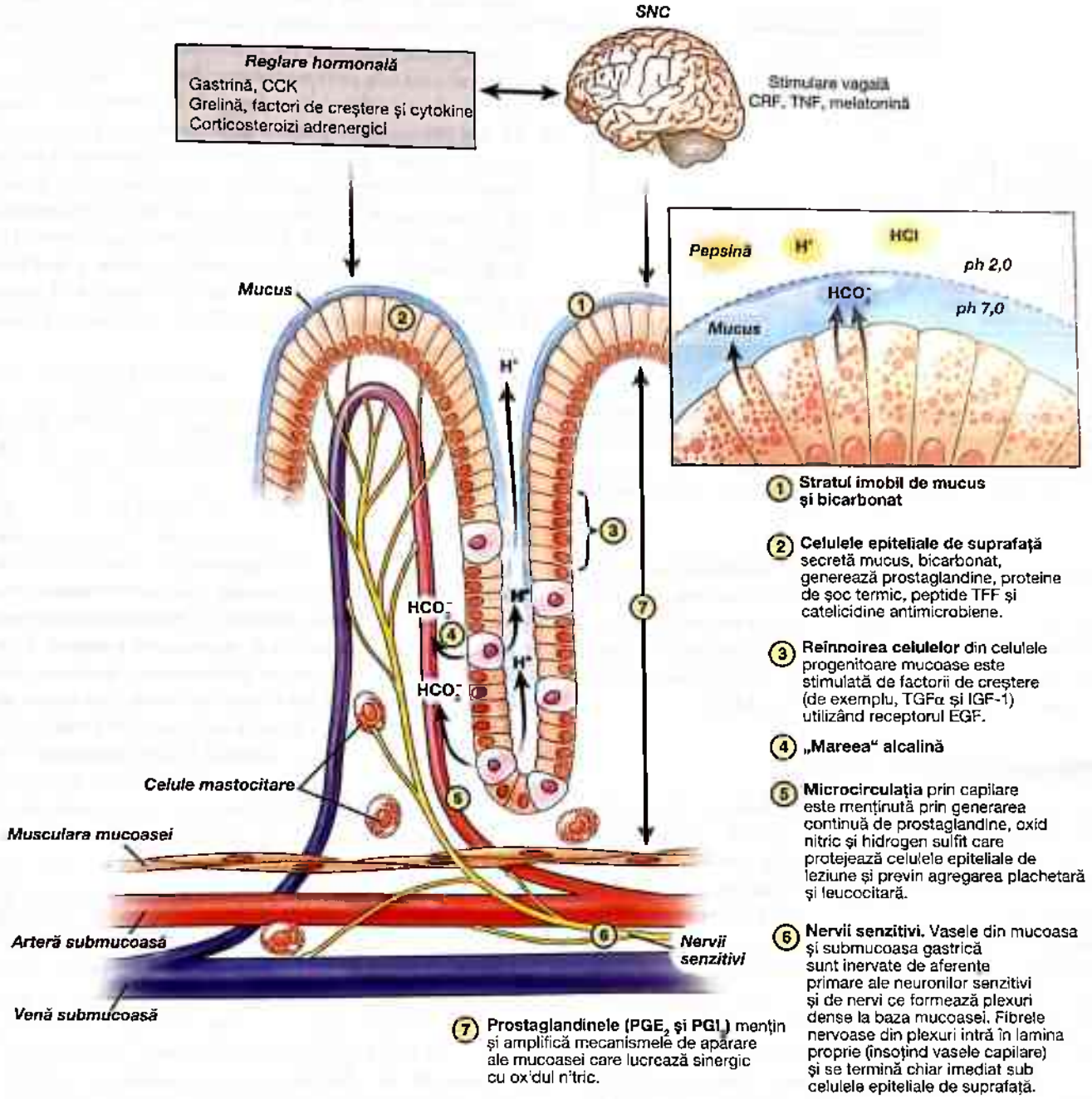


FIGURA 14-3

Componentele implicate în furnizarea apărării mucoasei gastroduodenale și în reparare. CCK, colecistochinină; CRF, factorul de eliberare a corticotropinei; EGF, factorul de creștere epidermal; HCl, acid clorhidric; IGF, factor de creștere insulin-like; TGFα, factor α de creștere și transformare; TRF, factorul eliberator al tireotropinei; SNC, sistemul nervos central. (Modificat și actualizat din Tarnawski A. *Cellular and molecular mechanisms of mucosal defense and repair*. În: Yoshikawa T., Arakawa T. *Bioregulation and Its Disorders in the Gastrointestinal Tract*. Tokyo, Japan: Blackwell Science, 1998:3-17.)

selective de COX-2 au potențialul de a oferi efectul benefic de scădere a inflamației a țesutului minimizând în același timp toxicitatea în tractul gastrointestinal. Inhibitorii selectivi de COX-2 au efecte negative asupra sistemului cardiovascular, ceea ce duce la risc crescut de infarct miocardic. Prin urmare, FDA (Food and Drug Administration, SUA) a eliminat doi dintre acești agenți (valdecoxib și rofecoxib) de pe piață (vezi mai jos).

Oxidul nitric (NO) este important în menținerea integrității mucoasei gastrice. Enzima-cheie NO-sintetază este

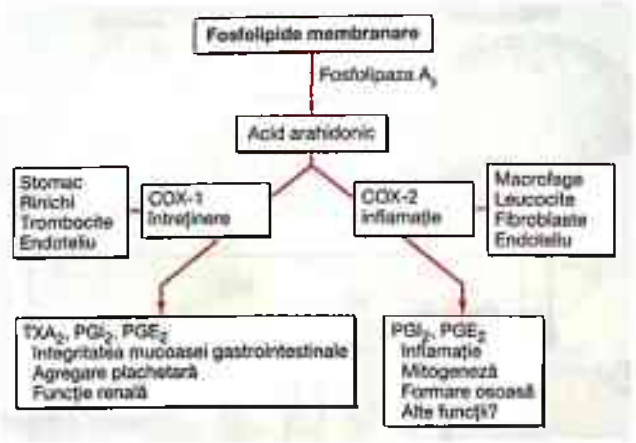


FIGURA 14-4
Reprezentarea schematică a etapelor implicate în sinteza prostaglandinei E_2 (PGE_2) și a prostaciclinei (PGI_2). Caracteristicile și distribuția enzimelor 1 și 2 ale ciclooxigenazei (COX) sunt, de asemenea, prezentate. TXA_2, tromboxan A_2.

exprimată constitutiv în mucoasă și contribuie la citoprotecție prin stimularea mucusului gastric, creșterea fluxului sangvin la nivelul mucoasei și menținerea funcției de barieră a celulelor epiteliale. Sistemul nervos central (SNC) și factorii hormonali joacă, de asemenea, un rol în reglarea apărării mucoasei prin mai multe căi (Fig. 14-3).

Fiziologia secreției gastrice

Acidul clorhidric și pepsinogenul sunt cele două principale produse de secreție gastrică capabile să inducă leziuni ale mucoasei. Acidul gastric și pepsinogenul joacă un rol fiziologic în digestia proteinelor, absorbția fierului și a vitaminei B_{12}, precum și în omorârea bacteriilor ingerate. Secreția de acid trebuie să fie privită după cum intervine în condiții de bază și stimulate. Producția bazală de acid apare într-un model circadian, cu cel mai înalt nivel în timpul nopții și cele mai mici niveluri dimineața. Aportul colinergic prin nervul vag și aportul histaminergic din sursele gastrice locale sunt principalii factori care contribuie la secreția de acid bazal. Secreția de acid gastric stimulată se produce în principal în trei faze, pe baza locului din care provine semnalul (cefalic, gastric și intestinal). Văzul, mirosul și gustul alimentelor sunt componentele fazei cefalice, care stimulează secreția gastrică prin nervul vag. Faza gastrică este activată după ce alimentele pătrund în stomac. Această componentă a secreției este determinată de nutrimente (aminoacizi și amine) care stimulează în mod direct celula G pentru a elibera gastrină care, la rândul său, activează celula parietală prin intermediul unor mecanisme directe și indirecte. Distensia peretelui gastric duce, de asemenea, la eliberarea de gastrină și acid. Ultima fază a secreției de acid gastric este inițiată când alimentele intră în intestin și este mediată de distensia luminală și asimilarea de nutrimente. O serie de căi care inhibă producția de acid gastric sunt, de asemenea, puse în mișcare în timpul acestor faze. Somatostatina, un hormon GI, este eliberată de celulele endocrine din mucoasa gastrică (celule D) ca răspuns la HCl. Somatostatina inhibă producerea de acid atât prin mecanisme directe (celule parietale), cât și indirecte (eliberarea scăzută de histamină din celulele ECL și eliberarea de gastrină din celulele G). Factorii neuronali (centrali și periferici) și umorali suplimentari [amilina, peptidul natriuretic atrial (ANP), colecistochinina, grelina, obestatina, secretina și serotonina] joacă un rol în contrabalansarea secreției de acid. În condiții fiziologice, aceste faze au loc simultan. Grelina, hormonul de reglare a apetitului exprimat în stomac, poate stimula secreția de acid gastric printr-un mecanism mediat vagal, dar acest lucru rămâne să fie confirmat.

Celula parietală secretoare de acid se află în glanda oxintică, adiacentă altor elemente celulare (celule ECL, celule D) importante în procesul secretor gastric (**Fig. 14-5**). Această celulă unică secretă, de asemenea, factorul intrinsec (IF). Celula parietală exprimă receptori pentru mai multe stimulente de secreție acidă, inclusiv histamină (H_2), gastrină (colecistochinină B/receptor gastrină) și acetilcolină (muscarinic, M_3). Legarea histaminei la receptorul H_2 conduce la activarea adenilat ciclazei și la o creștere a adenozinei monofosfat ciclice (AMP). Activarea gastrinei și a receptorilor muscarinici determină activarea căii de semnalizare a protein kinazei C/fosfoinozitidei. Fiecare dintre aceste căi de semnalizare reglează la rândul lor o serie de reacții în cascadă ale kinazei care controlează pompa secretoare de protoni, H^+, K^+-ATPaza. Descoperirea că diferiți liganzi și receptorii lor corespunzători conduc la activarea diferitelor căi de semnalizare explică potențarea secreției de acid care apare atunci când histamina și gastrina sau acetilcolina sunt combinate. Mai important, această observație explică de ce blocarea unui tip de receptor (H_2) scade secreția de acid stimulată de agenți care activează o cale diferită (gastrina, acetilcolina). Celulele parietale exprimă, de asemenea, receptori pentru liganzi care inhibă producerea de acid (prostaglandine, somatostatină și EGF). Histamina stimulează, de asemenea, secreția de acid gastric indirect prin activarea receptorului H_3 al histaminei asupra celulelor D, ceea ce inhibă eliberarea somatostatinei.

Enzima H^+, K^+-ATPază este responsabilă pentru generarea concentrației mari de H^+. Este o proteină legată de membrană, formată din două subunități, α și β. Locul catalitic activ se găsește în subunitatea α; funcția subunității β este neclară. Această enzimă folosește energia chimică a adenozin trifosfatului pentru a transfera ionii H^+ de la citoplasma celulelor parietale la canaliculele secretorii în schimbul K^+. H^+, K^+-ATPaza este situată în interiorul canaliculului secretor și în tubuloveziculele citoplasmatice nesecretoare. Tubuloveziculele sunt impermeabile la K^+, ceea ce duce la o pompă inactivă în această locație. Distribuția pompelor între veziculele nesecretoare și canaliculul secretor variază în funcție de activitatea celulelor parietale (Fig. 14-2). Pompele de protoni sunt reciclate înapoi la starea inactivă în veziculele citoplasmatice odată ce activarea celulelor parietale încetează.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

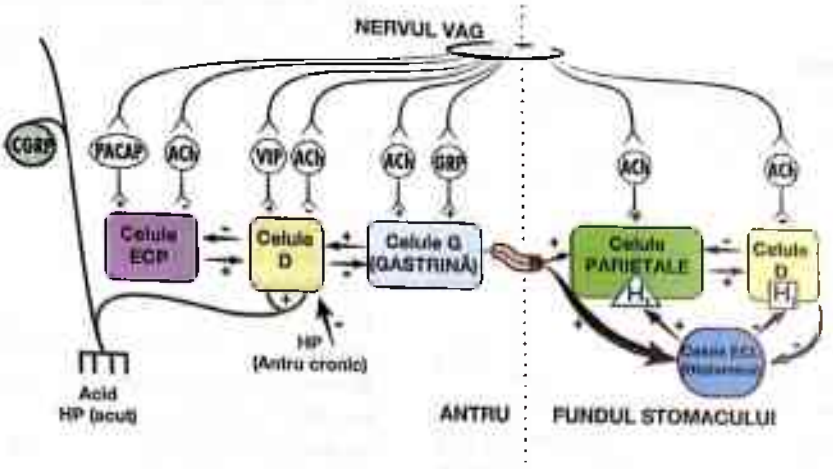


FIGURA 14-5

Reglarea secreției gastrice acide la nivel celular. ACh, acetilcolină; ANP, peptid natriuretic atrial; CGRP, peptidul legat de gena calcitonină; EC, enterocromafină; ECL, enterocromafin-like; GRP, peptidul de eliberare a gastrinei; PACAP, peptidul de activare a adenilat ciclazei glandei pituitare; SST, somatostatină; VIP, peptidul intestinal vasoactiv.

Celulele principale, care se găsesc mai ales în fundusul gastric, sintetizează și secretă pepsinogen, precursorul inactiv al pepsinei, o enzimă proteolitică. Mediul acid din stomac duce la scindarea precursorului inactiv la pepsină și oferă pH-ul scăzut (< 2) necesar pentru activitatea pepsinei. Activitatea pepsinei este semnificativ diminuată la un pH de 4 și ireversibil inactivată și denaturată la un pH > 7. Mulți dintre secretagogii care stimulează secreția de acid stimulează, de asemenea, eliberarea de pepsinogen. Rolul exact al pepsinei în patogeneza PUD rămâne a fi stabilit.

BAZELE FIZIOPATOLOGICE ALE BOLII ULCEROASE

BU cuprinde atât ulcerul gastric, cât și ulcerul duodenal. Ulcerele sunt definite ca rupturi în suprafața mucoasei > 5 mm în mărime, cu interesarea submucoasei. Ulcerul duodenal (UD) și cel gastric (UG) au multe caracteristici comune în ceea ce privește patogeneza, diagnosticul și tratamentul, dar mai mulți factori le deosebesc.

Epidemiologie

Ulcerul duodenal

Se estimează că UD apare la 6-15% din populația occidentală. Incidența UD a scăzut constant între 1960-1980 și a rămas stabilă de atunci. Ratele de deces, necesitatea unei intervenții chirurgicale și vizitele la medic au scăzut cu > 50% în ultimii 30 de ani. Motivul pentru reducerea frecvenței UD este probabil legat de frecvența descrescătoare a infecției cu *Helicobacter pylori*. Înainte de descoperirea *H. pylori*, istoria naturală a UD a fost caracterizată prin recidive frecvente după tratamentul inițial. Eradicarea *H. pylori* a redus foarte mult aceste rate de recurență.

Ulcerul gastric

UG tind să apară mai târziu în viață decât leziunile duodenale, cu o incidență maximă raportată în al șaselea deceniu de viață. Mai mult de o jumătate dintre UG apar la bărbați și sunt mai puțin frecvente decât UD, probabil din cauza riscului mai mare al UG silențios și manifestarea lui numai după dezvoltarea unei complicații. Studiile autopsiilor sugerează o incidență similară a UD și UG.

Patologie

Ulcerul duodenal

UD apar cel mai adesea în prima porțiune a duodenului (> 95%), cu ~ 90% situate la 3 cm de pilor. Ele au de obicei < 1 cm în diametru, dar pot ajunge uneori la 3-6 cm (ulcer gigantic). Ulcerele sunt brusc demarcate, cu o profunzime ce ajunge uneori la musculara proprie. Baza ulcerului constă adesea dintr-o zonă de necroză eozinofilică cu fibroză în jur. UD maligne sunt extrem de rare.

Ulcerul gastric

Spre deosebire de UD, UG pot reprezenta o malignitate și trebuie să fie biopsiate la momentul descoperirii. UG benigne sunt cel mai adesea localizate distal la joncțiunea dintre antru și mucoasa secretoare de acid. UG benigne sunt destul de rare în fundusul gastric și sunt histologic similare cu UD. UG benigne asociate cu *H. pylori* sunt, de asemenea, asociate cu gastrita antrală. În contrast, UG legate de AINS nu sunt însoțite de gastrită cronică activă, dar pot prezenta dovezi ale unei gastropatii chimice, caracterizate prin hiperplazie foveolară, edem al lamineі propria și regenerarea epitelială în absența *H. pylori*. Poate avea loc extinderea de fibre musculare netede în porțiunile superioare ale mucoasei, unde acestea nu se găsesc în mod obișnuit.

Fiziopatologie

Ulcerul duodenal

H. pylori și leziunile induse de AINS sunt cauzele majorității UD. La pacienții cu UD au fost descrise multe anomalii secretorii acide. Dintre acestea, secreția bazală de acid gastric medie și nocturnă pare să fie crescută la pacienții cu UD comparativ cu populația de control; cu toate acestea, nivelul de suprapunere între pacienții cu UD și subiecții de control este substanțial. Motivul pentru acest proces secretor alterat este neclar, dar infecția cu *H. pylori* poate contribui. Evacuarea gastrică accelerată a lichidelor a fost observată la unii pacienți cu UD, dar rolul său în formarea UD, dacă există, nu este clar. Secreția de bicarbonat este scăzută în mod semnificativ în bulbul duodenal la pacienții cu UD activ, comparativ cu subiecții martor. Infecția cu *H. pylori* poate juca, de asemenea, un rol în acest proces (vezi mai jos).

Ulcerul gastric

Ca și UD, majoritatea UG pot fi atribuite fie infecției cu *H. pylori*, fie deteriorării mucoasei induse de AINS. UG care apar în zona prepilorică sau la nivelul corpului gastric asociate cu un UD sau o cicatrice duodenală sunt similare în patogeneză cu UD. Când UG se dezvoltă în prezența unor niveluri de acid minime, factorii de apărare a mucoasei pot fi afectați. Ulcerele gastrice au fost clasificate în funcție de locația lor: de tip I – apar în corpul gastric și tind să fie asociate cu o producție scăzută de acid gastric; de tip II – apar în antru și acidul gastric poate varia de la scăzut la normal; de tip III – apar la 3 cm de pilor și sunt de obicei însoțite de ulcer duodenal și de producția normală sau ridicată de acid gastric și de tip IV – care se găsesc în cardia și sunt asociate cu producția scăzută de acid gastric.

Anomaliile presiunii în repaus și stimulate la nivelul sfincterului pilloric cu o creștere concomitentă a refluxului duodenal-gastric au fost implicate în apariția UG la unii pacienți. Deși acizii biliari, lizolecitina și enzimele pancreatice pot leza mucoasa gastrică, nu a fost stabilit un rol clar pentru acestea în patogeneza UG. Golirea gastrică întârziată a solidelor a fost descrisă la pacienții cu UG, dar nu a fost raportată în mod constant.

H. pylori și afecțiunile peptice acide

Infecția gastrică cu bacteria *H. pylori* reprezintă majoritatea BU (Cap. 26). Acest microorganism joacă un rol important în dezvoltarea limfomului cu țesut limfoid asociat mucoasei gastrice (MALT) și a adenocarcinomului gastric. Deși întregul genom al *H. pylori* a fost ordonat, nu este clar cum acest microorganism, aflat în stomac, provoacă ulcerații în duoden sau dacă eradicarea sa va duce la o scădere a cancerului gastric.

Bacteria

Bacteria, numită inițial *Campylobacter pyloridis*, este un bacil microaerofilic Gram-negativ, găsit cel mai frecvent în porțiunile profunde ale gelului mucos care acoperă mucoasa gastrică sau între stratul mucos și epiteliul gastric. Se poate atașa la epiteliul gastric, dar, în condiții normale, nu pare a invada celulele. Acesta este conceput strategic să trăiască în mediul agresiv al stomacului. Are formă de S (dimensiuni de ~ 0,5-3 μm) și conține mai mulți flageli. Inițial, *H. pylori* este localizat în antru, dar, în timp, migrează spre segmentele proximale ale stomacului. Este capabil să se transforme într-o formă coccoidă, ceea ce reprezintă o stare latentă ce ar putea facilita supraviețuirea în condiții nefavorabile. Genomul de *H. pylori* (1,65 milioane de perechi de baze) codifică aproximativ 1 500 de proteine. În această multitudine de proteine sunt factori determinanți esențiali ai patogenezei și colonizării mediate de *H. pylori*, cum ar fi proteina membranei externe (proteine Hop), ureaza și citotoxina vacuolară (Vac A). În plus, majoritatea tulpinilor *H. pylori* conțin un fragment genomic care codifică insula de patogenitate CAG (CAG-PAI). Mai multe dintre genele care alcătuiesc CAG-PAI codifică componentele unei insule de secreție de tip IV, care translocă Cag A în celulele gazdă. Odată ajunse în celulă, Cag A activează o serie de evenimente celulare importante în creșterea celulelor și producția de citokine. *H. pylori* are, de asemenea, diversitate genetică extinsă care, la rândul său, sporește capacitatea sa de a promova boala. Primul pas în infecția cu *H. pylori* depinde de motilitatea bacteriei și de capacitatea sa de a produce urează. Ureaza produce amoniac din uree, un pas esențial în alcalinizarea pH-ului din jur. Factorii bacterieni suplimentari includ catalaza, lipaza, adezinele, factorul de activare a trombocitelor și pic B (induce citokinele). Există tulpini multiple de *H. pylori* și sunt caracterizate prin capacitatea lor de a exprima mai mulți dintre acești factori (Cag A, Vac A etc.). Este posibil ca diferitele boli legate de infecția cu *H. pylori* să fie atribuite unor diferite tulpini ale microorganismului cu caracteristici patogene distincte.

Epidemiologie

Prevalența *H. pylori* variază în întreaga lume și depinde în mare măsură de standardul general de viață în regiune. În țările în curs de dezvoltare, 80% din populație poate fi infectată până la vârsta de 20 de ani, în timp ce prevalența este de 20-50% în țările industrializate. În schimb, în Statele Unite, acest microorganism este rar în copilărie. Prevalența globală a *H. pylori* în Statele Unite este de aproximativ 30%, persoanele născute înainte de 1950 având o rată mai mare de infecție decât cele născute mai târziu. Aproximativ 10% dintre americanii cu vârsta < 30 de ani sunt colonizați cu bacterii. Rata de infectare cu *H. pylori* în țările industrializate a scăzut substanțial în ultimele decenii. Creșterea constantă a prevalenței infecției cu *H. pylori*, observată odată cu înaintarea în vârstă, este cauzată în primul rând de un efect de cohortă, care reflectă transmiterea crescută într-o perioadă în care cohortele incipiente au fost copii. S-a calculat prin modele matematice că salubrizarea îmbunătățită în a doua jumătate a secolului al XIX-lea a scăzut dramatic transmiterea *H. pylori*. În plus, cu rata actuală de intervenție, microorganismul va fi în cele din urmă eliminat din SUA. Doi factori care predispun la rate mai mari de colonizare

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

includ statutul socioeconomic inferior și educația mai redusă. Acești factori, nu rasa, sunt responsabili pentru rata de infectare cu *H. pylori*, la persoanele de culoare și americanii hispanici fiind dublă față de rata constatată la caucazienii de vârste comparabile. Alți factori de risc pentru infecția cu *H. pylori* sunt: (1) nașterea sau rezidența într-o țară în curs de dezvoltare, (2) aglomerarea domestică, (3) condiții de viață insalubre, (4) alimente sau apă murdară și (5) expunerea la conținutul gastric al unei persoane infectate.

Transmiterea *H. pylori* se produce de la persoană la persoană, pe cale oral-orală sau fecal-orală. Riscul de infecție cu *H. pylori* este în scădere în țările în curs de dezvoltare. Rata de infecție în SUA a scăzut cu > 50% în comparație cu acum 30 de ani.

Fiziopatologie

Infecția cu *H. pylori* este practic întotdeauna asociată cu o gastrită cronică activă, dar numai 10-15% dintre persoanele infectate dezvoltă ulcer peptic deschis. Baza pentru această diferență este necunoscută, dar este probabil din cauza unei combinații de factori ai gazdei și bacterieni dintre care unii sunt prezentați aici. Studiile inițiale au sugerat că > 90% dintre toate UD au fost asociate cu *H. pylori*, dar acesta este prezent la doar 30-60% dintre persoanele cu UG și 50-70% dintre pacienții cu UD. Fiziopatologia ulcerelor care nu sunt asociate cu *H. pylori* sau ingestia AINS [sau sindromul rar Zollinger-Ellison (ZES)] este din ce în ce mai relevantă deoarece incidența *H. pylori* este în scădere, în special în lumea occidentală (vezi mai jos).

Rezultatul final particular al infecției cu *H. pylori* (gastrită, BU, limfom MALT gastric, cancer gastric) este determinat printr-o interacțiune complexă între factorii bacterieni și ai gazdei (**Fig. 14-6**).

1. *Factori bacterieni: H. pylori* poate facilita rezidența gastrică, induce leziuni ale mucoasei și evită apărarea gazdei. Diferite tulpini de *H. pylori* produc diferiți factori de virulență. O anumită regiune a genomului bacterian, insula de patogenitate (CAG-PAI) codifică factorii de virulență Cag A și pic B. Vac A contribuie, de asemenea, la patogenitate, deși nu este codificat în insula de patogenitate. Acești factori de virulență, în colaborare cu constituenții bacterieni suplimentari, pot provoca lezarea mucoaselor, în parte, prin capacitatea lor de a ținti celulele gazdă imune. De exemplu, Vac A ține celulele umane T CD4, inhibând proliferarea lor, și în plus poate perturba funcționarea normală a celulelor B, a celulelor T CD8, a macrofagelor și a mastocitelor. Multiple studii au demonstrat că tulpinile de *H. pylori* care sunt CAG-PAI pozitive sunt asociate cu un risc mai mare de ulcer peptic, leziuni gastrice premaligne și cancer gastric, decât tulpinile cărora le lipsește CAG-PAI. Ureaza, care permite bacteriilor să locuiască în stomacul acid, generează NH_3, care poate deteriora celulele epiteliale. Bacteriile produc factori de suprafață chemotactici pentru neutrofile și monocite care, la rândul lor, contribuie la leziunile epiteliale ale celulelor (vezi mai jos). *H. pylori* produce proteaze și fosfolipaze care descompun complexul lipidic glicoproteină al gelului mucos, reducând astfel eficacitatea acestei prime linii de apărare a mucoasei. *H. pylori* exprimă adezine (OMP cum ar fi BabA) care facilitează atașarea bacteriilor la celulele epiteliale gastrice. Deși lipopolizaharida (LPS) bacteriilor Gram-negative joacă adesea un rol important în infecție, LPS-*H. pylori* are activitate imunologică redusă comparativ cu cea a altor microorganisme. Se poate promova o inflamație cronică latentă.
2. *Factori ai gazdei:* studiile efectuate pe gemeni sugerează că ar putea fi o predispoziție genetică de a dobândi *H. pylori*. Răspunsul inflamator la *H. pylori* include recrutarea de neutrofile, limfocite (T și B), celule macrofage și plasmocite. Agentul patogen duce la leziuni locale prin legarea de molecule complexe majore histocompatabile clasa II (MHC) exprimate pe celulele epiteliale gastrice, ceea ce duce la moartea celulelor (apoptoză). În plus, tulpinile bacteriene care codifică CAG-PAI pot introduce Cag A în celulele gazdă, conducând la accentuarea leziunilor și activarea căilor celulare implicate în producția de citokine. În epiteliul gastric al persoanelor infectate cu *H. pylori* sunt găsite concentrații crescute de citokine multiple, inclusiv inter-leukina (IL) 1α/β, IL-2, IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală (TNF) α și interferonul (IFN-γ). Infecția cu *H. pylori* conduce, de asemenea, atât la un răspuns al mucoasei, cât și la unul sistemic umoral, care nu duce la eradicarea bacteriilor, ci contribuie suplimentar la leziunile celulelor epiteliale. Mecanismele suplimentare prin care *H. pylori* poate provoca leziuni celulare epiteliale includ (1) producția activată neutrofil-mediată de specii reactive la oxigen sau azot și turnover-ul crescut al celulelor epiteliale și (2) apoptoza legată de interacțiunea cu celulele T (celule T helper 1 sau T_H1) și IFN-γ.

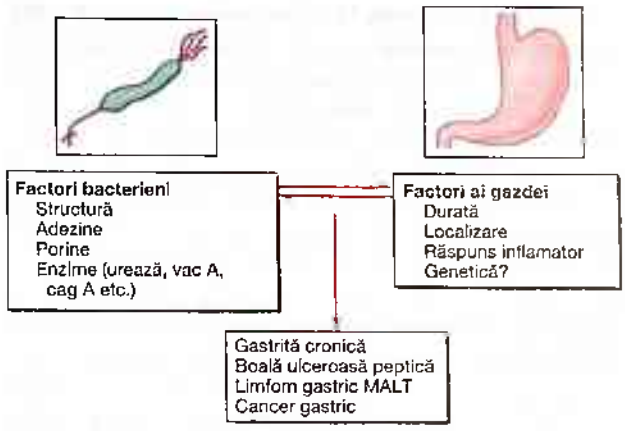


FIGURA 14-6
Schiță a factorilor bacterieni și ai gazdei implicați în determinarea bolilor gastrointestinale induse de *H. pylori*. MALT, țesut limfoid asociat cu mucoasa.

Scanned with OKEN Scanner

Cauza UD mediat de *H. pylori* rămâne neclară. Studiile sugerează că *H. pylori* asociat cu ulcerația duodenală poate fi mai virulent. În plus, anumiți factori bacterieni specifici cum ar fi gena A de promovare a ulcerului duodenal (*dupA*), pot fi asociați cu dezvoltarea UD. Un alt factor potențial care contribuie este că metaplazia gastrică în duodenul pacienților cu DU, care probabil este cauzată de expunerea intensă la acid (vezi mai jos), permite legarea *H. pylori* de aceasta și produce leziuni locale secundare la răspunsul gazdei. O altă ipoteză este că infecția antrală cu *H. pylori* ar putea duce la creșterea producției de acid, a aciditătii duodenale și leziuni ale mucoasei. Eliberarea gastrică bazală și stimulată [mese, peptid de eliberare a gastrinei (GRP)] este crescută la persoanele infectate cu *H. pylori*, iar numărul celulelor D secretoare de somatostatină poate fi scăzut. Infecția cu *H. pylori* ar putea induce creșterea secreției de acid prin acțiunile directe și indirecte ale *H. pylori* și ale citokinelor proinflamatorii (IL-8, TNF și IL-1) pe celulele G, D și parietale (Fig. 14-7). Ulcerele gastrice, prin contrast, sunt asociate cu pangastrite induse de *H. pylori* și secreția normală sau scăzută de acid gastric. Infecția cu *H. pylori* a fost, de asemenea, asociată cu scăderea producției de bicarbonat a mucoasei duodenale. Sunt studii care susțin și contrazic fiecare dintre aceste teorii interesante. Astfel, mecanismul prin care infecția gastrică cu *H. pylori* conduce la ulcer duodenal rămâne să fie stabilită.

Pe scurt, efectul final al *H. pylori* asupra tractului gastrointestinal este variabil și este determinat de factori microbieni și care țin de gazdă. Tipul și distribuția gastritei se corelează cu patologia gastrică și duodenală finală observată. Mai exact, prezența gastritelor predominant antrale este asociată cu formarea UD; gastritele care implică în primul rând corpul gastric predispun la dezvoltarea UG, a atrofiei gastrice și în cele din urmă a carcinomului gastric (Fig. 14-8).

Boala indusă de AINS

Epidemiologie

AINS sunt cele mai frecvent utilizate medicamente din SUA. Mai mult de 30 de miliarde de comprimate vândute fără prescripție și peste 100 de milioane de comprimate prescrise sunt vândute anual numai în SUA. De fapt, după introducerea inhibitorilor COX-2 în anul 2000, numărul de rețete pentru AINS a depășit 111 milioane la un cost de 4,8 miliarde $. Efectele secundare și complicațiile cauzate de AINS sunt considerate cele mai frecvente toxicități legate de consumul de medicamente în SUA. Spectrul de morbiditate indusă de AINS variază de la greață și dispepsie (prevalență raportată de 50-60%) la complicații GI grave, cum ar fi ulcerul gastroduodenal documentat cu endoscopie (15-30% dintre persoanele care iau AINS regulat), complicat de sângerare sau perforație la 1,5% dintre utilizatori anual. Se estimează că sângerarea GI indusă de AINS este responsabilă pentru 60 000-120 000 de spitalizări pe an, iar decesele legate de toxicitatea indusă de AINS sunt de aproximativ 16 000 pe an, în SUA. Aproximativ 4-5% dintre pacienți dezvoltă ulcer simptomatic în termen de un an. Din păcate, simptomele

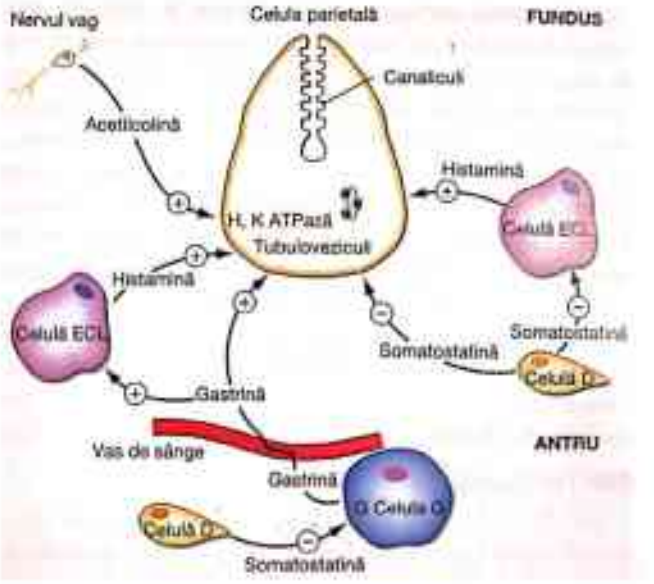


FIGURA 14-7
Rezumatul mecanismelor potențiale prin care *H. pylori* poate conduce la anomalii secretorii gastrice. D, celulă de somatostatină; ECL, celule enterocromafin-like; G, celule G. (Adaptat după J. Calam și alții: *Gastroenterology*, 113:543, 1997.)

dispeptice nu sunt corelate cu patologia indusă de AINS. Peste 80% dintre pacienții cu complicații grave legate de AINS nu au avut dispepsie anterioară. Având în vedere lipsa de semne de avertizare, este important să se identifice pacienții care sunt la risc crescut de morbiditate și mortalitate legate de utilizarea AINS. Chiar și 75 mg/zi de aspirină pot duce la ulcerații grave GI; astfel, nicio doză de AINS nu este complet sigură. Factorii de risc stabiliți includ vârsta avansată, antecedente de ulcer, utilizarea concomitentă de

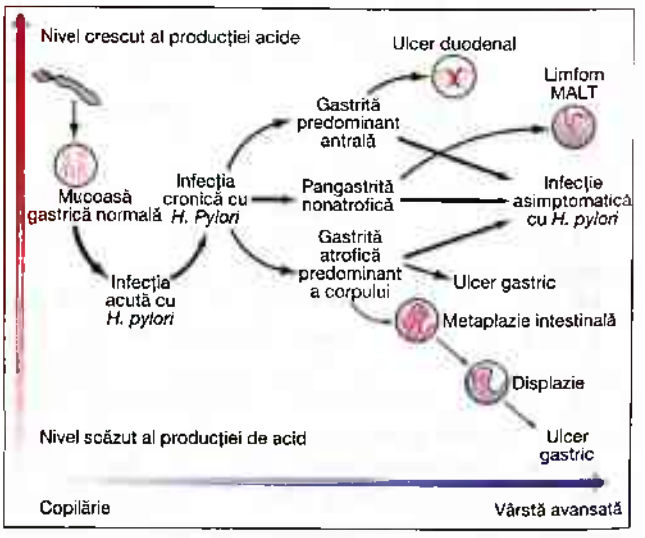


FIGURA 14-8
Istoria naturală a infecției cu *H. pylori*. (Folosit cu permisiunea S. Suerbaum, P. Michetti: *N Engl J Med* 347: 1175, 2002.)

Scanned with OKEN Scanner

glucocorticoizi, AINS în doze mari, mai multe AINS administrate concomitent, utilizarea concomitentă a anticoagulantelor, a clopidogrelului și bolile grave sau multisistemice. Factorii de risc posibili includ infecția cu *H. pylori* concomitent cu fumatul și consumul de alcool.

Fiziopatologie

Prostaglandinele joacă un rol esențial în menținerea și repararea integrității mucoasei gastroduodenale. Rezultă de aici că sistarea sintezei prostaglandinelor poate afecta apărarea și repararea mucoasei, facilitând astfel leziuni ale mucoasei prin intermediul unui mecanism sistemic. Studiile pe animale au demonstrat că aderarea neutrofilelor la microcirculația gastrică joacă un rol esențial în inițierea leziunilor mucoasei induse de AINS. Un rezumat al căilor patogenetice prin care AINS administrate sistematic pot duce la leziuni ale mucoasei este prezentat în Fig. 14-9.

De asemenea, leziunile la nivelul mucoasei apar ca rezultat al întâlnirii locale cu AINS. Aspirina și multe AINS sunt acizi slabi care rămân într-o formă lipofilică neionizată când se află în mediul gastric acid. În aceste condiții, AINS migrează prin membranele lipidice ale celulelor epiteliale, conducând la vătămarea celulelor atunci când sunt prinse intracelular în formă ionizată. AINS topice pot modifica, de asemenea, stratul de suprafață al mucoasei, ceea ce permite difuzarea inversă de H^+ și pepsină, ducând la deteriorarea în continuare a celulelor epiteliale. În plus, preparatele cu eliberare enterală sau tamponate sunt, de asemenea, asociate cu un risc de ulcerații peptice.

Interacțiunea dintre *H. pylori* și AINS în patogeneza BU este complexă. Metaanaliza susține concluzia că fiecare dintre acești factori agresivi este independent și sinergic de risc pentru BU și complicațiile sale, cum ar fi hemoragii gastrointestinale. De exemplu, la persoanele cu risc ridicat, eradicarea *H. pylori* reduce probabilitatea de complicații gastrointestinale la nivelurile observate la cele cu risc mediu de complicații induse de AINS.

Factorii patogenetici care nu au legătură cu *H. pylori* și AINS în boala peptică acidică

Fumatul a fost implicat în patogeneza BU. Nu numai că s-a dovedit că fumătorii prezintă ulcere mai frecvent decât nefumătorii, dar fumatul pare să scadă ratele de vindecare, să afecteze răspunsul la tratament și să crească complicațiile legate de ulcer, cum ar fi perforarea. Mecanismul responsabil pentru creșterea diatezei ulcerului la fumători este necunoscut. Teoriile au inclus golirea modificată a stomacului, scăderea producției de bicarbonat duodenal proximal, risc crescut de infecție cu *H. pylori* și generarea, indusă de țigări, a radicalilor nocivi liberi ai mucoasei. Predispoziția genetică poate juca un rol în dezvoltarea ulcerului. Rudele de gradul întâi ale pacienților cu UD sunt de trei ori mai susceptibile de a dezvolta un ulcer; cu toate acestea, rolul potențial al infecției cu *H. pylori* la contacți este un aspect major. Frecvența crescută a grupei sangvine 0 și a statutului nesecretor au fost implicate ca fiind factori de risc genetici pentru diateza peptică. Cu toate acestea, *H. pylori* se leagă

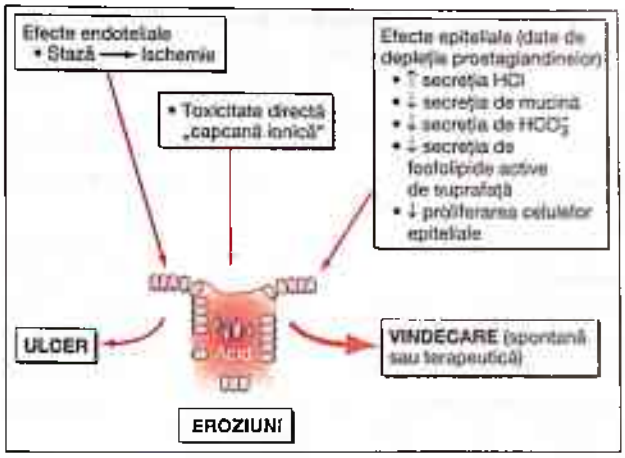


FIGURA 14-9
Mecanismele prin care AINS pot induce leziuni ale mucoasei. (Adaptat din J. Scheiman și colab.: *J Clin Outcomes Management* 3:23, 1996. Copyright 2003 Turner White Communications, Inc., www. turner-white.com. Utilizat cu persmisiune.)

preferențial la antigenele de grup 0. S-a crezut că stresul psihologic contribuie la apariția BU, dar studiile care examinează rolul factorilor psihologici în patogeneza sa au generat rezultate contradictorii. Deși BU este asociată cu anumite trăsături de personalitate (nevroză), aceleași trăsături sunt, de asemenea, prezente la indivizii cu dispepsie neulceroasă (DNU) și alte tulburări funcționale și organice.

De asemenea, s-a crezut că dieta joacă un rol în bolile peptice. Anumite alimente și băuturi pot provoca dispepsie, dar nu există studii convingătoare care să indice o asociere între formarea ulcerului și o dietă specifică. Tulburările cronice specifice s-au dovedit a avea o asociere puternică cu BU: (1) mastocitoza sistemică, (2) boala pulmonară cronică, (3) insuficiența renală cronică, (4) ciroza, (5) nefrolitiaza și (6) deficitul de α_1-antitripsină. Asocierile posibile sunt: (1) hiperparatiroidismul, (2) bolile coronariene, (3) policitemia vera și (4) pancreatita cronică.

Patogeneza BU este multifactorială. Cele două cauze predominante sunt infecția cu *H. pylori* și ingerarea de AINS. Incidența BU nelegată de *H. pylori* sau AINS este în creștere. Alte cauze mai puțin comune ale BU sunt prezentate în Tabelul 14-1. Acești agenți etiologici trebuie luați în considerare deoarece incidența *H. pylori* este în scădere. Independent de agentul incitant sau dăunător, ulcerul peptic se dezvoltă ca urmare a unui dezechilibru între protecția/repararea mucoasei și factorii agresivi. Acidul gastric joacă un rol esențial în leziunile mucoasei.

CARACTERISTICI CLINICE

Anamneza

Durerile abdominale sunt comune pentru multe tulburări gastrointestinale, inclusiv UD și UG, dar au o valoare

predictivă slabă pentru prezența UD sau a UG. Până la 10% dintre pacienții cu boala mucoasei indusă de AINS se pot prezenta cu o complicație (sângerare, perforație sau obstrucție) fără simptome în antecedente. În ciuda acestei corelații slabe, o anamneză și un examen fizic atente sunt componente esențiale ale abordării unui pacient suspectat de ulcer peptic.

Durerile epigastrice descrise ca senzație de arsură sau roadere pot fi prezente atât în UD cât și UG. Disconfortul este, de asemenea, descris ca o durere intensă sau ca „durere de foame". Modelul tipic de durere în UD apare de la 90 de minute până la 3 ore după masă și este frecvent ameliorat de antiacide sau alimente. Durerea care trezește pacientul din somn (între miezul nopții și 3 dimineața) este simptomul cel mai discriminatoriu, prezentându-l două treimi dintre pacienții cu UD. Din păcate, acest simptom este, de asemenea, prezent la o treime din pacienții cu DNU. Modelul durerii la pacienții cu UG poate fi diferit de cel al pacienților cu UD, caz în care disconfortul poate fi, de fapt, precipitat de alimente. Greața și pierderea în greutate apar mai frecvent la pacienții cu UG. Endoscopia detectează ulcere la < 30% dintre pacienții care au dispepsie.

Mecanismul de dezvoltare a durerii abdominale la pacienții cu ulcer este necunoscut. Mai multe explicații posibile includ activarea acidului indusă de receptorii chimici din în duoden, sensibilitatea duodenală care intensifică acizii biliari și pepsina sau motilitatea gastroduodenală modificată.

TABEL 14-1

CAUZELE ULCERULUI FĂRĂ LEGĂTURĂ CU *H. PYLORI* SAU AINS

Patogeneza ulcerului non-Hp și non-AINS
Infecții
Citomegalovirus
Virusul herpes simplex
H. heilmannii
Medicamente/toxine
Bifosfonați
Chimioterapice
Clopidogrel
Cocaina crack
Glucocorticoizi (când sunt combinați cu AINS)
Micofenolat mofetil
Clorură de potasiu
Diverse
Bazofilie în bolile mieloproliferative
Obstrucție duodenală (de exemplu, pancreas inelar)
Boală de infiltrare
Ischemie
Radioterapie
Sarcoidoză
Boala Crohn
Stare hipersecretorie idiopatică

Abrevieri: AINS, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene; Hp, *H. pylori*.

Variația în intensitatea sau distribuirea durerii abdominale, precum și debutul simptomelor asociate, cum ar fi greața și/sau vărsăturile, pot indica apariția unei complicații ulceroase. Dispepsia care devine constantă, nu mai este ameliorată de alimente sau antiacide sau care radiază în spate poate indica un ulcer penetrant (pancreas). Instalarea bruscă a durerilor abdominale severe, generalizate, poate indica perforația. Agravarea durerii la masă, greața și vărsăturile cu alimente nedigerate sugerează obstrucție pilorică. Scaunele cu aspect de gudron sau vărsăturile în „zaț de cafea" indică sângerare.

Examenul fizic

Sensibilitatea epigastrică este cea mai frecventă constatare la pacienții cu UG sau UD. La 20% dintre pacienți, durerea este localizată paramedian drept. Din păcate, valoarea predictivă a acestei descoperiri este destul de scăzută. Examenul fizic este extrem de important pentru a descoperi dovezi ale complicațiilor ulcerului. Tahicardia și ortostaza sugerează deshidratare secundară vărsăturilor sau pierderii de sânge active GI. Un abdomen foarte dureros la atingere sugerează o perforare. Prezența unui sunet de sucusiune indică lichid reținut în stomac, ceea ce sugerează obstrucția evacuării gastrice.

Complicații legate de BU

Hemoragia gastrointestinală

Sângerarea GI este cea mai frecventă complicație observată în BU. Apare la aproximativ 15% dintre pacienți și mai ales la cei cu vârsta > 60 de ani. Rata de mortalitate este de cca. 5-10%. Incidența mai mare la vârstnici este probabil din cauza utilizării sporite a AINS în acest grup. Până la 20% dintre pacienții cu hemoragie legată de ulcer sângerează fără semne sau simptome de avertizare.

Perforația

A doua cea mai frecventă complicație legată de ulcer este perforația, fiind raportată la aproximativ 6-7% dintre pacienții cu BU. Ca și în cazul sângerării, incidența perforației la persoanele în vârstă pare a fi în creștere ca urmare a utilizării sporite a AINS. *Penetrarea* este o formă de perforație în care ulcerul face tuneluri într-un organ adiacent. UD tinde să penetreze posterior în pancreas, ceea ce duce la pancreatită, iar UG tinde să pătrundă în lobul hepatic stâng. De asemenea, au fost descrise fistule gastrocolice asociate cu UG.

Obstrucția pilorică

Obstrucția evacuării gastrice este cea mai rară complicație a ulcerului, apărând la 1-2% dintre pacienți. Un pacient poate avea obstrucție relativă secundară inflamației legate de ulcer și edem în regiunea peripilorică. Acest proces se rezolvă de multe ori odată cu vindecarea ulcerului. O obstrucție mecanică fixată, secundară formării de cicatrice în zonele peripilorice este, de asemenea, posibilă. Aceasta din urmă necesită endoscopie (dilatarea cu balon) sau intervenție

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

chirurgicală. Semnele și simptomele de obstrucție mecanică relative se pot dezvolta insidios. Debut recent de sațietate precoce, greață, vărsături, dureri abdominale postprandiale grave și pierderea în greutate trebuie să ridice problema unei obstrucții pilorice.

Diagnostic diferențial

Lista de tulburări gastrointestinale și nongastrointestinale care pot imita ulcerații ale stomacului sau ale duodenului este destul de vastă. Cel mai frecvent întâlnit diagnostic în rândul pacienților consultați pentru disconfort abdominal superior este DNU. Dispepsia neulceroasă, cunoscută și sub numele de dispepsie funcțională sau dispepsie esențială, se referă la un grup de tulburări eterogene caracterizate prin dureri abdominale superioare fără prezența unui ulcer. Până la 30% din populația SUA prezintă dispepsie. Până la 60% dintre pacienții care solicită îngrijire medicală pentru dispepsie au un progres de diagnostic negativ. Etiologia DNU nu este stabilită, iar rolul potențial al *H. pylori* în DNU rămâne controversat.

Alte afecțiuni care pot prezenta simptome „similare ulcerului" includ tumori GI proximale, boală de reflux gastroesofagian, boli vasculare, boli pancreatico-biliare (colică biliară, pancreatită cronică) și boala Crohn gastroduodenală.

Evaluarea diagnostică

Având în vedere valoarea predictivă slabă a durerilor abdominale pentru prezența unui ulcer gastroduodenal și multiplele procese de boală care pot mima această boală, clinicianul se confruntă adesea cu necesitatea de a stabili prezența unui ulcer. Documentarea unui ulcer necesită fie o radiografie (studiu cu bariu), fie o procedură endoscopică. Cu toate acestea, un procent mare de pacienți cu simptome sugestive de ulcer au DNU; terapia empirică este potrivită pentru persoanele sănătoase cu vârsta < 45 de ani, înainte de a începe o evaluare de diagnosticare (Cap. 5).

Examenul radiologic cu bariu al tractului gastrointestinal proximal este încă utilizat în mod obișnuit ca un prim test pentru documentarea unui ulcer. Sensibilitatea „prânzului baritat" cu contrast unic utilizat în trecut pentru detectarea unui UD este de aproximativ 80%, studiul cu dublu-contrast oferind rate de detecție de aproximativ 90%. Sensibilitatea pentru detectare scade în ulcerele mici (< 0,5 cm), prezența de cicatrici anterioare sau la pacienții postoperator. Un UD apare ca un crater bine delimitat, cel mai adesea la nivelul bulbului (**Fig. 14-10A**). Un UG poate reprezenta o boală benignă sau malignă. De obicei, UG benign apare tot ca un crater discret cu pliuri radiante ale mucoasei cu originea în marginea ulcerului (**Fig. 14-10B**). Ulcerele > 3 cm în diametru sau cele asociate cu o masă sunt mai des maligne. Din păcate, până la 8% dintre UG care par a fi benigne radiografic se dovedesc maligne la endoscopie sau intervenție chirurgicală. Studiile radiografice care arată un UG trebuie să fie urmate de endoscopie și biopsie.

Endoscopia oferă abordarea cea mai sensibilă și specifică pentru examinarea tractului GI superior (**Fig. 14-11**). În plus față de vizualizarea directă a mucoasei, endoscopia facilitează documentarea fotografică a unui defect la nivelul mucoaselor și biopsia de țesut pentru a exclude malignitatea (UG) sau *H. pylori*. Examenul endoscopic este deosebit de util în identificarea leziunilor prea mici pentru a fi detectate prin examinare radiologică, pentru evaluarea anomaliilor radiografice atipice sau pentru a determina dacă un ulcer este o sursă de pierdere de sânge.

Metodele de diagnosticare a infecției cu *H. pylori* sunt discutate pe scurt aici (**Tabelul 14-2**). Au fost dezvoltate mai multe teste de urează din biopsie (PyloriTek, CLOtest, Hpfast, Pronto Dry), care au sensibilitate și specificitate de > 90-95%. De asemenea, sunt mai multe metode neinvazive pentru detectarea acestui microorganism. În mod curent, se utilizează trei tipuri de studii: testarea serologică, testul respirator cu uree 13C sau 14C și testul pentru depistarea antigenului *H. pylori* în materiile fecale (Hp). Un test urinar pentru depistarea antigenului Hp, precum și un test al materiilor fecale cu anticorp monoclonal rafinat par promițătoare.

Ocazional, testarea specializată, cum ar fi analiza gastrinei serice și a acidului gastric sau alimentarea simulată, poate fi necesară la persoanele cu BU complicată sau refractară [vezi „Zollinger-Ellison"]. Testarea pentru aspirină sau AINS (sânge sau urină) poate fi necesară la pacienții cu BU refractară cu *H. pylori* negativ.

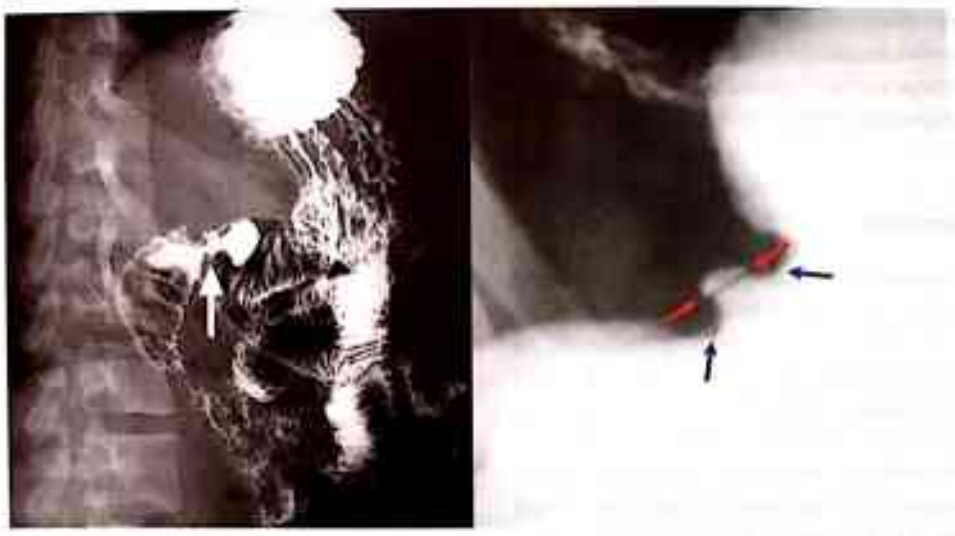
TRATAMENT Boala ulceroasă

Înainte de descoperirea *H. pylori*, terapia BU a fost centrată pe dictonul vechi al lui Schwartz: „Fără acid, fără ulcer". Deși secreția de acid este în continuare importantă în patogeneza BU, eradicarea *H. pylori* și terapia/prevenirea bolilor induse de AINS reprezintă baza tratamentului. Un rezumat al medicamentelor utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul tulburărilor peptice acide este prezentat în **Tabelul 14-3.**

MEDICAMENTE NEUTRALIZATOARE/INHIBITOARE DE ACID

Antiacide Înainte de a înțelege rolul important al histaminei în stimularea activității celulelor parietale, neutralizarea acidului secretat cu antiacide a constituit principala formă de tratament pentru ulcerul peptic. Ele sunt acum foarte rar folosite, dacă mai sunt, ca agenți terapeutici primari, dar în schimb sunt adesea folosite de către pacienți pentru ameliorarea simptomatică a dispepsiei. Agenții cel mai frecvent utilizați sunt amestecuri de hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu. Hidroxidul de aluminiu poate produce constipație și depleție de fosfat; hidroxidul de magneziu poate provoca diaree. Multe dintre antiacidele utilizate în mod obișnuit (de exemplu, Maalox, Mylanta) conțin o combinație de hidroxid de aluminiu și magneziu pentru a evita aceste

Scanned with OKEN Scanner



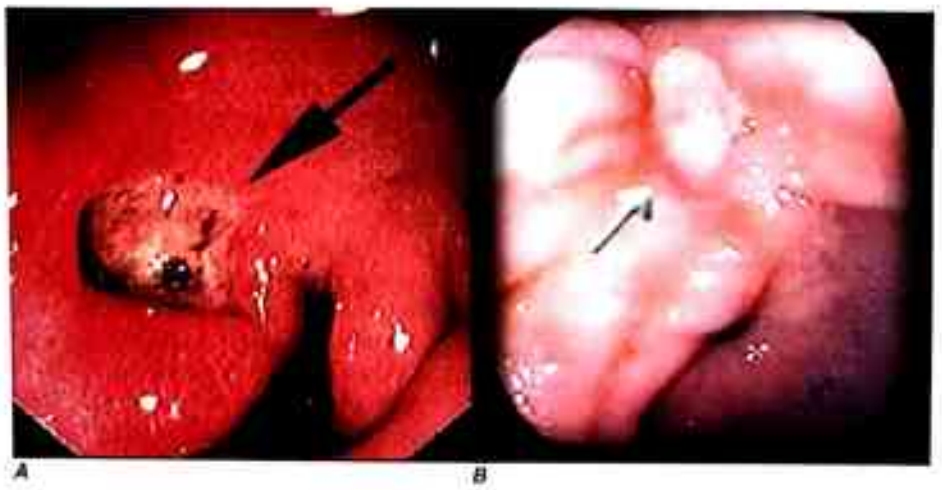
A B

FIGURA 14-10
Examen cu bariu demonstrând: *A.* un ulcer duodenal benign; ***B.*** un ulcer gastric benign.

efecte secundare. Preparatele care conțin magneziu nu trebuie utilizate la pacienții cu insuficiență renală cronică, din cauza posibilei hipermagneziemii, iar aluminiul poate provoca neurotoxicitate cronică la acești pacienți.

Carbonatul de calciu și bicarbonatul de sodiu sunt antiacide puternice cu diferite niveluri de probleme potențiale. Utilizarea pe termen lung a carbonatului de calciu (trece la clorură de calciu în stomac) poate duce la sindromul lapte alcalin (hipercalcemie, hiperfosfatemie cu calcinoză renală posibilă și progresie la insuficiență renală). Bicarbonatul de sodiu poate induce alcaloză sistemică.

Antagoniștii receptorilor H_2 În prezent, sunt disponibili patru astfel de agenți (cimetidină, ranitidină, famotidină și nizatidină), cu structuri asemănătoare histaminei. Deși fiecare are potențe diferite, toate inhibă semnificativ acidul bazal și stimulat la niveluri comparabile atunci când sunt utilizate în doze terapeutice. În plus, sunt obținute rate similare de vindecare a ulcerului cu fiecare medicament atunci când este utilizat în doza corectă. În prezent, această clasă de medicamente este adesea folosită pentru tratamentul ulcerelor active (4-6 săptămâni), în combinație cu antibiotice orientate spre eradicarea *H. pylori* (vezi mai jos).



A B

FIGURA 14-11
Endoscopie care demonstrează: *A.* un ulcer duodenal benign; ***B.*** un ulcer gastric benign.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 14-2

TESTE PENTRU DETECTAREA *H. PYLORI*

TEST	SENSIBILITATE/ SPECIFICITATE, %	COMENTARII
Invaziv (Endoscopie/biopsie necesară)		
Urează rapidă	80-95/95-100	Simplu, fals negativ cu utilizarea recentă de IPP, antibiotice sau compuși cu bismut
Histologie	80-90/>95	Necesită prelucrare patologică și colorare; oferă informații histologice
Cultură	—/—	Consumator de timp, costisitor, depinde de experiență; permite determinarea susceptibilității la antibiotice
Neinvazive		
Serologie	>80/>90	Ieftin, convenabil; nu este util pentru urmărirea incipientă
Test respirator cu uree	>90/>90	Simplu, rapid; util pentru urmărirea incipientă; fals negativ cu terapie recentă (a se vedea testul ureazei rapide); expunerea la radiații în doze mici la testul 14C
Antigen fecale	>90/>90	Ieftin, convenabil; nu este stabilit pentru eradicare, dar promițător

Abreviere: IPP, inhibitori ai pompei de protoni.

TABEL 14-3

MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL ULCERULUI PEPTIC

TIP MEDICAMENT/ MECANISM	EXEMPLE	DOZĂ
Supresoare acid		
Antacizi	Mylanta, Maalox, Tums, Gaviscon	100-140 meq/L 1 și 3 h după mese și hs
Antagoniștl ai receptorilor H_2	Cimetidină	400 mg de 2 ori/zi
	Ranitidină	300 mg hs
	Famotidină	40 mg hs
	Nizatidină	300 mg hs
Inhibitori ai pompei de proton	Omeprazol	20 mg/zi
	Lansoprazol	30 mg/zi
	Rabeprazol	20 mg/zi
	Pantoprazol	40 mg/zi
	Esomeprazol	20 mg/zi
Agenți de protecție a mucoasei		
Sucralfat	Sucralfat	1 g de 2 ori pe zi
Analog prostaglandină	Misoprostol	200 pg de 2 ori/zi
Compuși care conțin bismut	Subsalicilat de bismut (BSS)	A se vedea regimurile anti-*H. pylori* (Tabel 14-4)

Abrevieri: hs, la culcare (*hora somni*).

Cimetidina a fost primul antagonist al receptorilor H_2 utilizat pentru tratamentul tulburărilor gastrice acide. Profilul inițial recomandat de dozare pentru cimetidină a fost 300 mg de 2 ori pe zi. Studiile ulterioare au confirmat eficacitatea utilizării a 800 mg la culcare pentru tratamentul ulcerului activ, cu rate de vindecare de aproape 80% la 4 săptămâni. Cimetidina poate avea efecte antiandrogenice adverse slabe, ducând la ginecomastie și impotență reversibilă, mai ales la pacienții care primesc doze mari pentru perioade prelungite de timp (luni-ani, la fel ca în sindromul Zollinger-Ellison). Având în vedere capacitatea cimetidinei de a inhiba citocromul P450, monitorizarea atentă a medicamentelor, cum ar fi warfarina, fenitoina și teofilina, este indicată în utilizarea pe termen lung. Alte efecte adverse reversibile rare raportate cu cimetidina includ confuzie și niveluri ridicate ale aminotransferazelor serice, ale creatininei și ale prolactinei serice. Ranitidina, famotidina și nizatidina sunt antagoniști ai receptorilor H_2 mai puternici ca cimetidina. Fiecare poate fi folosit o dată pe zi, înainte de culcare pentru prevenirea ulcerului, ceea ce se făcea în mod obișnuit înainte de descoperirea *H. pylori* și dezvoltarea de inhibitori ai pompei de protoni (IPP). Pacienții pot dezvolta toleranță la blocantele H_2, un eveniment rar în cazul IPP (vezi mai jos). Regimurile de dozare nocturne comparabile sunt ranitidina 300 mg, famotidina 40 mg și nizatidina 300 mg.

Toxicitățile suplimentare rare, reversibile, sistemice, raportate cu antagoniștii receptorilor H_2 includ pancitopenie, neutropenie, anemie și trombocitopenie, cu o rată de prevalență variind între 0,01-0,2%. Cimetidina și ranitidina (într-o măsură mai mică) se pot lega de citocromul hepatic P450; famotidina și nizatidina nu se leagă de acesta.

Inhibitorii pompei de protoni (H^+, K^+-ATPaza) Omeprazolul, esomeprazolul, lansoprazolul, rabeprazolul și pantoprazolul sunt derivați substituiți de benzimidazol care se leagă covalent și inhibă ireversibil H^+,K^+-ATPaza. Esomeprazolul, cel mai nou membru al acestei clase de medicamente, este enantiomerul S al omeprazolului, care este un amestec racemic de izomeri optici S și R. Aceștia sunt cei mai potenți agenți inhibitori de acid disponibili. Omeprazolul și lansoprazolul sunt IPP utilizați de mai mult timp. Ambii sunt labili la acid și sunt administrați sub formă de granule filmate enterice într-o capsulă cu

eliberare prelungită, care se dizolvă în intestinul subțire la pH 6. Lansoprazolul este disponibil într-o tabletă cu dezintegrare orală care poate fi luată cu sau fără apă, un avantaj pentru persoanele care au disfagie semnificativă. Cinetica de adsorbție este similară cu capsula. În plus, preparatul combinat de lansoprazol-naproxen vizează reducerea leziunilor GI legate de AINS (vezi mai jos). Omeprazolul este disponibil ca granule enterosolubile, amestecate cu bicarbonat de sodiu într-o formă de pulbere care se poate administra pe cale orală sau pe sondă gastrică. Bicarbonatul de sodiu are două scopuri: de a proteja omeprazolul de degradarea acidului și de a promova alcalinizarea gastrică rapidă și activarea ulterioară a pompei de protoni, care facilitează acțiunea rapidă a IPP. Pantoprazolul și rabeprazolul sunt disponibile sub formă de comprimate enterosolubile. Pantoprazolul este, de asemenea, disponibil ca o formulare parenterală pentru utilizare intravenoasă. Acești agenți sunt compuși lipofili; la intrarea în celulele parietale, aceștia sunt protonați și prinși în mediul de acid al sistemului tubulovezicular și canalicular. Acești agenți inhibă puternic toate fazele secreției de acid gastric. Debutul acțiunii apare rapid, cu un efect inhibitor al acidului maxim între 2 și 6 ore după administrare, iar durata de inhibare durează până la 72-96 ore. Cu doze zilnice repetate, se observă efecte inhibitoare de acid progresive, producția de acid bazală și stimulată de secretogogi fiind inhibată > 95% după o săptămână de tratament. Timpul de înjumătățire al IPP este de aproximativ 18 ore; astfel, poate dura între 2 și 5 zile pentru ca secreția de acid gastric să revină la valori normale odată ce aceste medicamente au fost întrerupte. Deoarece pompele trebuie să fie activate pentru ca acești agenți să fie eficienți, eficacitatea lor este maximizată în cazul în care sunt administrați înainte de masă (cu excepția formulei cu eliberare imediată a omeprazolului), de exemplu, dimineața înainte de micul dejun. La pacienții care utilizează aceste medicamente a fost observată hipergastrinemie ușoară până la moderată. Unele animale cărora li s-au administrat medicamente preclinic au dezvoltat tumori carcinoide; cu toate acestea, vasta experiență nu a reușit să demonstreze dezvoltarea tumorilor carcinoide gastrice la om. Nivelurile gastrinei serice revin la valori normale în 1-2 săptămâni după încetarea medicației. Revenirea hipersecreției de acid gastric a fost descrisă la persoanele cu *H. pylori*-negativ după întreruperea IPP. Ea apare chiar și după utilizarea pe termen relativ scurt (2 luni) și poate dura până la 2 luni după ce IPP a fost întrerupt. Acest mecanism implică hiperplazia indusă de gastrină și hipertrofia celulelor ECL secretoare de histamină. Relevanța clinică a acestei observații este aceea că indivizii pot avea simptome agravate de boală de reflux gastroesofagian (BRGE) sau dispepsie la oprirea IPP. Reducerea treptată a IPP și trecerea la un antagonist al receptorilor H_2 pot preveni apariția acestora. Inflamația indusă de *H. pylori* și scăderea concomitentă a producției de acid poate explica de ce acest lucru nu se întâmplă la pacienții *H. pylori*-pozitivi. Producția de factor intrinsec este, de asemenea, inhibată, dar anemia din cauza deficitului de vitamina B12 este mai puțin frecventă, probabil din cauza înmagazinării mari de vitamină. Ca în cazul oricărui agent care duce la hipoclorhidrie semnificativă, IPP poate interfera cu absorbția de medicamente cum ar fi ketoconazol, ampicilină, fier și digoxină. Citocromul hepatic P450 poate fi inhibat de IPP anterioare (omeprazol, lansoprazol). Rabeprazolul, pantoprazolul și esomeprazolul nu par să interacționeze semnificativ cu medicamentele metabolizate de sistemul citocromului P450. Semnificația clinică globală a acestei observații nu este stabilită foarte clar. Trebuie luate precauții atunci când se utilizează teofilina, warfarina, diazepamul, atazanavirul și fenitoina concomitent cu IPP. Supresia acidului pe termen lung, în special cu IPP, a fost asociată cu o incidență mai mare a pneumoniei comunitare, precum și a bolii asociate *Clostridium difficile* comunitară și dobândită în spital. Aceste observații necesită confirmare, dar trebuie să alerteze practicianul să fie atent atunci când recomandă acești agenți pentru utilizarea pe termen lung, mai ales la pacienții vârstnici cu risc de a dezvolta pneumonie sau infecții cu *C. difficile*. Un studiu populațional a arătat că utilizarea pe termen lung a IPP a fost asociată cu dezvoltarea fracturilor de șold la femeile mai în vârstă. Riscul absolut de fracturi a rămas scăzut, în ciuda unei creșteri observate asociate cu doza și durata de suprimare a acidului. Mecanismul acestei observații nu este clar și această constatare trebuie să fie confirmată înainte de a face recomandări generale cu privire la întreruperea acestor agenți la pacienții care beneficiază de ei. IPP poate exercita un efect negativ asupra efectului antitrombotic al clopidogrelului. Deși dovezile sunt neconcludente, o mică creștere a mortalității și a ratei de reinternare pentru evenimente coronariene s-a observat la pacienții care au primit un IPP în timp ce erau tratați cu clopidogrel. Mecanismul presupune concursul IPP și al clopidogrelului cu același citocrom P450 (CYP2C19). Dacă acest lucru este un efect de clasă al IPP este neclar; se pare că există cel puțin un avantaj teoretic al pantoprazolului asupra celorlalte IPP, dar acest lucru nu a fost confirmat. Această interacțiune a medicamentelor este deosebit de importantă, având în vedere utilizarea în comun a aspirinei și a clopidogrelului pentru prevenirea evenimentelor coronariene și eficacitatea IPP în prevenirea hemoragiei GI la acești pacienți. FDA a făcut mai multe recomandări în timp ce așteaptă dovezi suplimentare pentru a clarifica impactul terapiei IPP asupra utilizării clopidogrelului. Cadrele medicale trebuie să continue să prescrie clopidogrel pacienților care au nevoie și trebuie să reevalueze necesitatea de pornire sau continuare a tratamentului cu un IPP. Din punct de vedere practic, recomandările

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

suplimentare de luat în considerare includ: pacienții care utilizează clopidogrel cu aspirină, mai ales cu alți factori de risc GI pentru sângerare, trebuie să primească terapie de protecție GI. Deși dozele mari de blocanți H_2 au fost luate în considerare ca o opțiune, acestea nu par a fi la fel de eficace ca și IPP. Dacă se prescriu IPP, trebuie să existe o separare de 12 ore între administrarea IPP și clopidogrel pentru a reduce competiția celor doi agenți cu citocromul P450 implicat. O opțiune este de a lua IPP cu 30 de minute înainte de micul dejun și clopidogrel la culcare. Nu sunt disponibile date suficiente pentru a recomanda ferm un IPP sau altul.

Sunt dezvoltate două noi formulări ale agenților de inhibare a acidului. Tenatoprazolul este un IPP care conține un inel de imidazopiridină în loc de un inel de benzimidazol, ce promovează inhibarea ireversibilă a pompei de protoni. Acest agent are un timp de înjumătățire mai lung decât ceilalți IPP și poate fi benefic pentru inhibarea secreției nocturne de acid, care are o relevanță semnificativă în BRGE. O a doua clasă nouă de medicamente este a antagoniștilor pompei de acid competitivi de potasiu (P-CAB). Acești compuși inhibă secreția de acid gastric prin legarea competitivă a potasiului de H^+,K^+-ATPaza.

AGENȚI CITOPROTECTORI

Sucralfat Sucralfatul este o sare sucroză complexă, în care grupările hidroxil au fost substituite cu hidroxid de aluminiu și sulfat. Acest compus este insolubil în apă și devine o pastă vâscoasă în stomac și duoden, legându-se în principal la nivelul locurilor de ulcerație active. Sucralfatul poate acționa prin mai multe mecanisme: servind ca o barieră fizico-chimică, promovând o acțiune trofică prin legarea de factori de creștere, cum ar fi EGF, sporind sinteza prostaglandinelor, stimulând secreția de mucus și bicarbonat, sporind apărarea și repararea mucoasei. Efectele secundare ale acestui medicament sunt rare, constipația fiind cea mai frecventă (2-3%). Trebuie evitat la pacienții cu insuficiență renală cronică pentru a preveni neurotoxicitatea indusă de aluminiu. Hipofosfatemia și formarea bezoarului gastric au fost, de asemenea, raportate rar. Dozarea standard de sucralfat este de 1 g de 2 ori pe zi.

Preparate care conțin bismut Sir William Osler a considerat compușii care conțin bismut drept medicație preferată pentru tratarea BU. Renașterea utilizării acestor agenți se datorează efectului lor împotriva *H. pylori*. Subcitratul de bismut coloidal (CBS) și subsalicilatul de bismut (BSS, Pepto-Bismol) sunt preparatele cele mai utilizate pe scară largă. Mecanismul prin care aceste medicamente induc vindecarea ulcerului este neclar. Efectele adverse ale utilizării pe termen scurt includ scaune negre, constipație și culoare închisă a limbii. Utilizarea pe termen lung de doze mari, în special CBS absorbit intens, poate determina neurotoxicitate. Acești compuși sunt în mod obișnuit utilizați ca unul dintre agenții din tratamentul anti-*H. pylori* (vezi mai jos).

Analogii de prostaglandine În vederea rolului lor central în menținerea integrității și reparația mucoasei, au fost dezvoltați analogi stabili de prostaglandine pentru tratamentul BU. Mecanismul prin care aceste medicamente absorbite rapid oferă efectul terapeutic este prin îmbunătățirea apărării și a reparării mucoasei. Cea mai frecventă reacție adversă remarcată la aceste medicamente este diareea (incidență 10-30%). Alte efecte toxice majore includ hemoragii și contracții uterine, misoprostolul fiind contraindicat la femeile care ar putea fi gravide; femeile de vârstă fertilă trebuie să fie în mod clar conștiente de potențiala toxicitate a acestui medicament. Doza terapeutică standard este de 200 µg de 2 ori pe zi.

Diverse medicamente O serie de medicamente, inclusiv agenți anticolinergici și antidepresive triciclice, au fost utilizate pentru tratarea tulburărilor digestive acide, dar, din cauza toxicității lor și datorită dezvoltării agenților antisecretori puternici, acestea sunt foarte rar, dacă sunt vreodată, folosite în prezent.

TRATAMENTUL *H. PYLORI* S-au făcut eforturi suplimentare pentru a stabili care dintre numeroasele persoane cu infecție cu *H. pylori* trebuie tratate. Concluzia comună la care au ajuns mai multe conferințe de consens din întreaga lume este că *H. pylori* trebuie eradicat la pacienții cu BU confirmată. Acest lucru este valabil independent de momentul prezentării (primul episod sau nu), severitatea simptomelor, prezența unor factori de confuzie, cum ar fi ingestia de AINS, sau dacă ulcerul este în remisie. Unii au susținut tratarea pacienților cu antecedente de BU confirmată care se dovedesc a fi *H. pylori*-pozitivi prin serologie sau testarea respirației. Peste 50% dintre pacienții cu limfom gastric MALT au constatat remisia completă a tumorii ca răspuns la eradicarea *H. pylori*. Tratarea pacienților cu DNU pentru a preveni cancerul gastric sau a pacienților cu BRGE care necesită suprimarea acidului pe termen lung rămâne controversată. Recomandările American College of Gastroenterology sugerează eradicarea *H. pylori* la pacienții care au suferit rezecție de cancer gastric precoce. Rolul eradicării *H. pylori* ca un mijloc de a preveni cancerul gastric este controversat încă, deși datele sugerează un beneficiu în eradicarea timpurie a acestui microorganism pentru prevenirea cancerului gastric la pacienții cu ulcer peptic.

Multiple medicamente au fost evaluate în terapia *H. pylori*. Niciun agent nu este eficient în eradicarea microorganismului. Terapia combinată timp de 14 zile oferă cea mai mare eficacitate. O administrare mai scurtă (7-10 zile), cu toate că este atractivă, nu s-a dovedit a avea același succes ca regimurile de 14 zile. Agenții utilizați cu cea mai mare frecvență includ amoxicilina, metronidazolul, tetraciclina, claritromicina și compușii cu bismut.

Scopul medicului în tratarea BU este de a oferi ameliorarea simptomelor (durere sau dispepsie), de a promova vindecarea ulcerului și, în final, de a preveni recurența ulcerului și complicațiile. Cel mai mare impact al înțelegerii rolului *H. pylori* în boala ulceroasă peptică a fost capacitatea de a preveni recurența. Eradicarea documentată a *H. pylori* la pacienții cu BU este asociată cu o scădere dramatică a recurenței ulcerului la < 10-20%, comparativ cu 59% la pacienții UG și 67% la pacienții UD când microorganismul nu este eliminat. Eradicarea *H. pylori* poate duce la sângerare ulceroasă recurentă diminuată. Impactul eradicării acestuia asupra perforației ulceroase este neclar.

Tratamentele recomandate pentru *H. pylori* sunt prezentate în **Tabelul 14-4**. Alegerea unui anumit tip de tratament este influențată de mai mulți factori, printre care eficacitatea, toleranța pacientului, rezistența la antibioticele existente și costul medicamentelor. Scopul pentru ratele inițiale de eradicare trebuie să fie 85-90%. Terapia dublă [IPP plus amoxicilină, IPP plus claritromicină, citrat de bismut ranitidină (Tritec) plus claritromicină] nu este recomandată, având în vedere studiile care demonstrează rate de eradicare < 80-85%. Combinația de bismut, metronidazol și tetraciclină a fost primul regim triplu considerat eficient împotriva *H. pylori*. Combinația a două antibiotice plus un IPP, un blocant H_2 sau un compus cu bismut, are rate de succes comparabile. Adaosul de antiacide ajută în ameliorarea precoce a simptomelor și poate îmbunătăți eradicarea bacteriană.

Terapia triplă, deși eficientă, are mai multe dezavantaje, inclusiv potențialul complianței pacienților săraci și efectele secundare induse de medicamente. Complianța este obținută prin simplificarea regimurilor, astfel încât pacientul să poată lua medicamentele de două ori pe zi. Simplificarea (terapia dublă) și regimurile mai scurte (7 și 10 zile) nu sunt la fel de eficiente ca terapia triplă timp de 14 zile. Sunt disponibile două tipuri de tratamente în formule preambalate anti-*H. pylori*: Prevpac (lansoprazol, claritromicină și amoxicilină) și Helidac (BSS, tetraciclină și metronidazol). Prevpac trebuie administrat de două ori pe zi, 14 zile, în timp ce Helidac se administrează de patru ori pe zi, cu un agent antisecretor (IPP sau blocant H_2), de asemenea, pentru cel puțin 14 zile.

Au fost raportate reacții adverse la maximum 20-30% dintre pacienții tratați cu terapia triplă. Bismutul poate provoca scaune negre, constipație sau culoare închisă a limbii. Cea mai de temut complicație a amoxicilinei este colita pseudomembranoasă, dar acest lucru se întâmplă în < 1-2% dintre pacienți. Amoxicilina poate determina, de asemenea, diaree asociată cu antibiotice, greață, vărsături, erupții cutanate trecătoare și reacții alergice. În cazul tetraciclinei, au fost raportate erupții cutanate și, foarte rar, hepatotoxicitate și anafilaxie.

O preocupare importantă în tratarea pacienților care nu ar putea avea nevoie de terapie este potențialul de dezvoltare a tulpinilor rezistente la antibiotice. Incidența și tipul de tulpini *H. pylori* rezistente la antibiotice variază în diferite țări. Au fost descrise tulpini rezistente la metronidazol, claritromicină, amoxicilină și tetraciclină, ultimele două fiind mai puțin frecvente. Tulpinile rezistente la antibiotice sunt cele mai frecvente cauze ale eșecului tratamentului la pacienții complianți. Din păcate, rezistența *in vitro* nu prezice evoluția ulterioară. Culturile și testarea sensibilității *H. pylori* nu sunt efectuată în mod curent. Deși rezistența la metronidazol a fost constatată în aproximativ 30% dintre izolatele din America de Nord și 80% în țările în curs de dezvoltare, terapia triplă este eficientă în eradicarea microorganismului în > 50% dintre pacienții infectați cu o tulpină rezistentă. Rezistența la claritromicină s-a constat la 13% dintre americani, rezistența la amoxicilină fiind < 1%, iar rezistența atât la metronidazol, cât și la claritromicină în medie 5%.

Eșuarea eradicării *H. pylori* cu terapia triplă la un pacient compliant este de obicei cauzată de infecția cu o tulpină rezistentă. Terapia cvadruplă (Tabelul 14-4), în care claritromicina este substituită cu metronidazol (sau invers) trebuie să fie următorul pas. Combinația de pantoprazol, amoxicilină și rifabutin administrată 10 zile a fost, de asemenea, folosită cu succes (rată de vindecare 86%) la pacienții infectați cu tulpini rezistente. Regimuri suplimentare luate în considerare pentru terapia de linia

TABEL 14-4

REGIMURI RECOMANDATE PENTRU ERADICAREA INFECȚIEI CU *H. PYLORI*

MEDICAMENT	DOZĂ
Triplă terapie	
1. Bismut subsalicilat *plus*	2 tablete x 4/zi
metronidazol *plus*	250 mg x 4/zi
tetraciclină[a]	500 mg x 4/zi
2. Ranitidină bismut citrat *plus*	400 mg x 2/zi
tetraciclină *plus*	500 mg x 2/zi
claritromicină *sau*	500 mg x 2/zi
metronidazol	
3. Omeprazol (lansoprazol) *plus*	20 mg x 2/zi (30 mg x 2/zi)
claritromicină *plus*	250 sau 500 mg x 2/zi
metronidazol[b] *sau*	
amoxicilină[c]	500 mg x 2/zi
	1 g x 2/zi
Cvadruplă terapie	
Omeprazol (lansoprazol)	20 mg (30 mg) zilnic
Bismut subsalicilat	2 tablete x 4/zi
Metronidazol	250 mg x 4/zi
Tetraciclină	500 mg x 4/zi

[a] Alternativă: utilizați Helidac preambalat (vezi în text).
[b] Alternativă: utilizați Prevpac preambalat (vezi în text).
[c] Utilizați fie metronidazole, fie amoxicilină, nu ambele.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

a doua includ terapia triplă bazată pe levofloxacină (levofloxacină, amoxicilină, IPP), 10 zile, și terapia triplă pe bază de furazolidon (furazolidon, amoxicilină, IPP), 14 zile. Din păcate, nu există niciun regim de tratament universal acceptat recomandat pentru pacienții care nu au răspuns la două cure de antibiotice. Dacă eradicarea nu este încă realizată la un pacient compliant, atunci trebuie să fie luate în considerare cultura și testarea sensibilității microorganismului. Alți factori care pot să scadă ratele de eradicare includ țara de origine (mai mare în nord-estul Asiei decât în alte părți ale Asiei sau ale Europei) și fumatul. În plus, meta-analiza sugerează că și cele mai eficiente regimuri (terapia cvadruplă incluzând IPP, bismut, tetraciclină și metronidazol și terapia triplă incluzând IPP, claritromicină și amoxicilină) pot avea rate de eradicare suboptimale (< 80%), demonstrându-se astfel nevoia pentru dezvoltarea unor tratamente mai eficace.

Având în vedere observația că 15-25% dintre pacienții tratați cu terapie de prima linie ar putea rămâne în continuare infectați cu *H. pylori*, au fost explorate noi abordări de tratament. O abordare promițătoare este terapia secvențială. Acest regim constă din 5 zile de amoxicilină și un IPP, urmat de o perioadă suplimentară de 5 zile de IPP plus tinidazol și claritromicină. Studiile inițiale au demonstrat rate de eradicare > 90%, cu bună toleranță a pacienților. Este necesară o confirmare a acestor constatări și aplicabilitatea acestei abordări.

Reinfectarea după eradicarea cu succes a *H. pylori* este rară în SUA (< 1% pe an). Dacă apar infecții recurente în primele 6 luni de la terminarea tratamentului, cea mai probabilă explicație este recrudescența, și nu reinfectarea.

TERAPIA LEZIUNILOR GASTRICE SAU DUODENALE LEGATE DE AINS Intervenția medicală pentru leziuni ale mucoasei legate de AINS include tratamentul ulcerului activ și profilaxia primară a leziunilor viitoare. Recomandările pentru tratamentul și prevenția primară a leziunilor mucoasei legate de AINS sunt listate în Tabelul 14-5. Ideal, agentul cauzator trebuie oprit ca un prim pas în terapia ulcerului activ indus de AINS. Dacă acest lucru este posibil, este indicat atunci tratamentul cu unul dintre agenții inhibitori ai acidului (blocante H_2, IPP). Oprirea administrării de AINS nu este întotdeauna posibilă din cauza bolii subiacente severe a pacientului. Administrarea de IPP singur poate vindeca UG sau UD, indiferent dacă AINS sunt întrerupte.

Abordarea profilaxiei primare a inclus evitarea agentului, utilizarea de AINS care, teoretic, sunt mai puțin dăunătoare și/sau utilizarea terapiei medicamentoase concomitente pentru a preveni leziunile induse de AINS. AINS neselective asociate cu o probabilitate mai mică de toxicitate gastrointestinală includ diclofenac, aceclofenac și ibuprofen, deși efectul benefic poate fi eliminat dacă sunt utilizate în doze mai mari. Profilaxia primară a ulcerațiilor induse de AINS poate fi realizată cu misoprostol (200 μg x 4/zi) sau un IPP. Doze mari de blocați H_2 (famotidină 40 mg x 2/zi) au arătat, de asemenea, unele promisiuni în prevenirea ulcerelor confirmate endoscopic, deși IPP sunt superioare. Inhibitorii COX-2 extrem de selectivi, celecoxib și rofecoxib, sunt de o sută de ori mai puternici inhibitori selectivi ai COX-2 decât AINS standard, ceea ce duce la leziuni ale mucoasei gastrice sau duodenale care sunt comparabile cu placebo; utilizarea lor a condus la o creștere a evenimentelor cardiovasculare și retragerea de pe piață. O atenție suplimentară a fost generată când studiul CLASS a demonstrat că avantajul celecoxibului în prevenirea complicațiilor gastrointestinale a fost compensat când doze mici de aspirina au fost utilizate simultan. De aceea, terapia de protecție gastrică este necesară la persoanele care iau inhibitori COX-2 și profilaxie cu aspirină. În cele din urmă, o mare parte din activitatea de demonstrare a beneficiului inhibitorilor COX-2 și al IPP privind leziunile GI a fost realizată la persoanele cu risc mediu; nu este clar dacă același nivel de beneficii va fi obținut la pacienții cu risc ridicat. De exemplu, utilizarea concomitentă de warfarină și de inhibitor de COX-2 a fost asociată cu rate de sângerare gastrointestinală similare cu cele observate la pacienții care utilizează AINS neselective. O combinație de factori, inclusiv retragerea majorității inhibitorilor de COX-2 de pe piață, observația că doze mici de aspirină par să diminueze efectul benefic al inhibitorilor selectivi de COX-2, precum și utilizarea tot mai accentuată a aspirinei pentru profilaxia evenimentelor cardiovasculare, au modificat semnificativ abordarea terapiei de protecție gastrică în timpul utilizării AINS. Un set de recomandări pentru abordarea la utilizarea AINS a fost publicat de American College of Gastroenterology și este prezentat în Tabelul 14-6. Persoanele care nu prezintă risc pentru evenimente cardiovasculare, nu folosesc aspirina și sunt fără risc pentru

TABEL 14-5

RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL LEZIUNILOR MUCOASEI LEGATE DE AINS

CADRU CLINIC	RECOMANDARE
Ulcer activ	
AINS întrerupt	Antagonist al receptorilor H_2 sau IPP
AINS continuat	IPP
Terapia profilactică	Misoprostol
	IPP
	Inhibitori selectivi de COX-2
Infecția cu *H. pylori*	Eradicare dacă ulcerul activ este prezent sau dacă există antecedente de ulcer peptic

Abrevieri: COX-2, izoenzima ciclooxigenazei; IPP, inhibitor al pompei de protoni.

complicaţii gastrointestinale pot primi AINS neselective fără protecţie gastrică. La cei fără factori de risc cardiovascular, dar cu un risc potenţial ridicat (sângerare GI anterioară sau mai mulţi factori de risc GI) pentru toxicitate GI indusă de AINS, se recomandă utilizarea prudentă a unui inhibitor selectiv de COX-2 şi asocierea cu misoprostol sau doze mari de IPP. Persoanele cu risc GI moderat fără factori de risc cardiac pot fi tratate cu un inhibitor COX-2 singur sau cu AINS neselective cu misoprostol sau un IPP. Persoanele cu factori de risc cardiovascular, care au nevoie de o doză scăzută de aspirină şi au potenţial redus de toxicitate indusă de AINS, trebuie să fie luate în considerare pentru un agent non-AINS sau utilizarea unui AINS tradiţional în combinaţie cu protecţie gastrică, dacă aceasta este justificată. În cele din urmă, persoanele cu riscuri cardiovasculare şi gastrointestinale care au nevoie de aspirină trebuie să fie luate în considerare pentru terapie non-AINS, dar, în cazul în care aceasta nu este o opţiune, atunci protecţia gastrică cu orice tip de AINS trebuie luată în considerare. Orice pacient, indiferent de statutul de risc, care este luat în considerare pentru terapia cu AINS tradiţionale pe termen lung, trebuie să fie testat şi tratat dacă este *H. pylori*-pozitiv.

TABEL 14-6

GHIDUL TERAPIEI CU AINS

	FĂRĂ/RISC SCĂZUT DE GI AINS	RISC GI AINS
Fără risc CV (fără aspirină)	AINS tradiţionale	Coxibi *sau* AINS tradiţionale + IPP *sau* misoprostol Luaţi în considerare terapia non-AINS
Risc CV (luaţi în considerare aspirina)	AINS tradiţionale + IPP *sau* misoprostol dacă riscul GI impune protecţie gastrică	Un agent de protecţie gastrică se adaugă în cazul prescrierii unui AINS tradiţional
	Consideraţi terapia non-AINS	Consideraţi terapia non-AINS

Abrevieri: AINS, antiinflamatoare nesteroidiene; CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; IPP, inhibitor al pompei de protoni.
Sursă: Adaptat după A.M. Fendrick: *Am J Manag Care* 10:740, 2004. Reprodus cu permisiunea INTELLISPHERE, LLC via Copyright Clearance Center.

ABORDARE ŞI TERAPIE: REZUMAT Controversa continuă în ceea ce priveşte cea mai bună abordare pentru pacienţii care prezintă dispepsie (Cap. 5). Descoperirea *H. pylori* şi a rolului său în patogeneza ulcerului a adăugat o nouă variabilă în ecuaţie. Anterior, în cazul în care un pacient < 50 de ani se prezenta cu dispepsie fără semne alarmante sau simptome sugestive de complicaţie ulceroasă sau tumori maligne, frecvent era recomandat un studiu terapeutic empiric cu supresie de acid. Deşi acest tratament este practicat de unii medici şi astăzi, o abordare câştigă în prezent aprobarea pentru tratamentul pacienţilor cu dispepsie; aceasta este prezentată în **Fig. 14-12**. Trimiterea la un gastroenterolog se face pentru eventuala nevoie de endoscopie, evaluare ulterioară şi tratament în cazul în care endoscopia este negativă.

După ce ulcerul (UG sau UD) este demonstrat, principala problemă în cauză este dacă *H. pylori* sau un medicament antiinflamator nesteroidian este implicat. În cazul prezenţei *H. pylori*, independent de statusul AINS, tripla terapie este recomandată 14 zile, urmată de medicamente ulterioare de suprimare a acidului (antagonist al receptorilor H_2 sau IPP) pentru un total de 4-6 săptămâni. Selectarea pacienţilor pentru documentarea eradicării *H. pylori* (microorganisme dispărute în cel puţin 4 săptămâni după finalizarea antibioticelor) este subiect de controversă. Testul preferat pentru documentarea eradicării este testul respirator cu uree (UBT). Testul pentru determinarea anticorpilor din materii fecale pare a fi, de asemenea, promiţător pentru acest scop, dar datele nu au fost la fel de clare ca şi în cazul utilizării testului pentru determinarea anticorpilor din materii fecale pentru diagnosticul primar, mai ales dacă se ia în considerare că pacienţii care trăiesc în zonele cu prevalenţă *H. pylori* scăzută. Studiile suplimentare sunt justificate, dar, în cazul în care UBT nu este disponibil, un antigen în scaun ar trebui să fie luat în considerare pentru a documenta eradicarea. Pacientul nu trebuie să ia agenţi antisecretorii când este testat pentru eradicarea *H. pylori* cu UBT sau antigen în scaun. Testarea serologică nu este utilă în scopul documentării de eradicare, deoarece titrurile de anticorpi scad lent şi adesea nu devin nedetectabile. Există două abordări faţă de documentaţia de eradicare: (1) testarea pentru eradicare numai a persoanelor cu evoluţie complicată, sau a persoanelor fragile, sau cu o boală multisistem care nu ar face faţă bine reapariţiei ulcerului şi (2) testarea tuturor pacienţilor pentru eradicarea cu succes. Unii recomandă ca pacienţii cu ulcer complicat sau care sunt fragili să fie trataţi cu antiacide pe termen lung, făcând astfel documentarea eradicării *H. pylori* un punct de discuţie. Având în vedere această discrepanţă în practică, cel mai bine ar fi să se discute cu pacientul diferitele opţiuni disponibile.

Mai multe probleme diferenţiază modul de abordare a unui UG, comparativ cu un UD. UG, în special localizat la nivelul corpului şi al fundusului gastric, are potenţialul de a fi malign. Iniţial, trebuie luate biopsii multiple într-un UG. Chiar dacă acestea sunt negative pentru neoplasm, repetaţi endoscopia pentru a confirma vindecarea la 8-12 săptămâni; trebuie să fie efectuată cu biopsie în cazul în care ulcerul este încă prezent. Aproximativ 70%

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

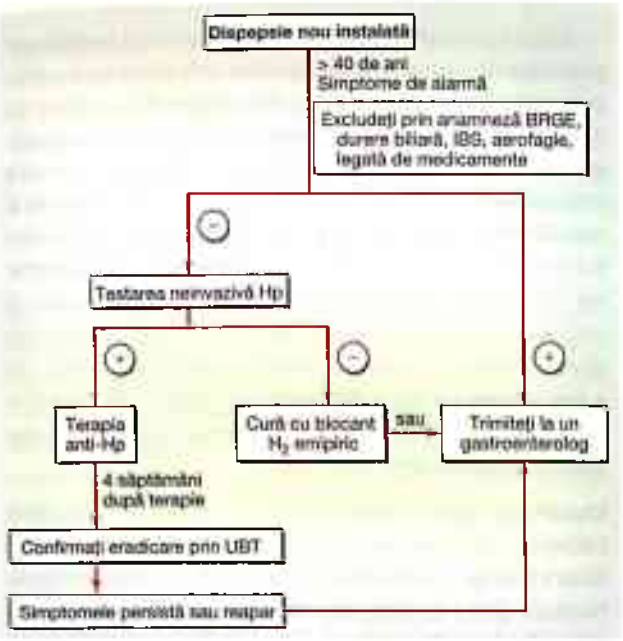


FIGURA 14-12
Prezentarea generală a dispepsiei la debut. Hp, *Helicobacter pylori*; IBS, sindromul de colon iritabil; UBT, testul respirator cu uree. (Adaptat după B.S. Anand și D.Y. Graham: *Endoscopie* 31:215, 1999.)

dintre UG constatate în cele din urmă a fi maligne sunt vindecate semnificativ (de obicei, incomplet).

Majoritatea (> 90%) UG și UD se vindecă prin terapia convențională descrisă mai devreme. Un UG care nu se vindecă după 12 săptămâni și un UD care nu se vindecă după 8 săptămâni de tratament trebuie considerate refractare. După ce au fost excluse necomplianța și infecția persistentă cu *H. pylori*, utilizarea AINS, fie accidentală, fie mascată, trebuie de asemenea exclusă. În plus, fumatul trebuie eliminat. În cazul unui UG, malignitatea trebuie să fie exclusă meticulos. În continuare, trebuie acordată atenție unei stări hipersecretorii de acid gastric, cum ar fi ZES (a se vedea „Sindromul Zollinger-Ellison") sau forma idiopatică, ce poate fi exclusă cu analiza acidului gastric. Deși un subgrup de pacienți prezintă hipersecreție de acid gastric de etiologie neclară ca un factor care contribuie la ulcerele refractare, ZES trebuie exclusă cu un test à jeun al gastrinei sau de stimulare a secretinei (vezi mai jos). Mai mult de 90% dintre ulcerele refractare (fie UD sau UG) se vindecă după 8 săptămâni de tratament cu doze mai mari de IPP (omeprazol, 40 mg/zi; lansoprazol, 30-60 mg/zi). Această doză mai mare este, de asemenea, eficace în menținerea remisiunii. Intervenția chirurgicală poate fi analizată în acest moment; cu toate acestea, alte cauze rare de ulcere refractare trebuie să fie excluse înainte de a recomanda intervenția chirurgicala. Etiologii rare de ulcere refractare, ce pot fi diagnosticate prin biopsie gastrică sau duodenală, includ ischemia, boala Crohn, amiloidoza, sarcoidoza, limfomul, gastroenterita eozinofilică sau infecția [citomegalovirus (CMV), tuberculoză sau sifilis].

TRATAMENTUL CHIRURGICAL Intervenția chirurgicală în BU poate fi privită ca fiind fie electivă, pentru tratamentul bolii medicale refractare, fie ca urgență, pentru tratamentul unei complicații legate de ulcer. Dezvoltarea abordărilor farmacologice și endoscopice pentru tratamentul bolii peptice și a complicațiilor sale a condus la o scădere substanțială a numărului de operații necesare pentru această boală. Ulcerele refractare sunt o apariție extrem de rară. Chirurgia este cel mai adesea necesară pentru tratamentul unei complicații legate de ulcer.

Hemoragia este cea mai frecventă complicație legată de ulcer și apare la aproximativ 15-25% dintre pacienți. Sângerările pot să apară în orice grupă de vârstă, dar este cel mai adesea observată la pacienții mai în vârstă (al șaselea deceniu sau după). Sângerarea majorității pacienților se oprește spontan, dar terapia endoscopică (Cap. 12) este necesară pentru unii dintre ei. IPP, administrate parenteral și oral, reduc de asemenea recidiva sângerărilor ulceroase la pacienții care au suferit terapie endoscopică. Pacienții care nu răspund sau sunt refractari la intervenția endoscopică vor necesita o intervenție chirurgicală (aproximativ 5% dintre pacienții care necesită transfuzie).

Perforația peritoneală liberă apare la circa 2-3% dintre pacienții cu UD. Ca și în cazul sângerării, până la 10% dintre acești pacienți nu vor avea simptome de ulcer în antecedente. Sângerări concomitente pot apărea la maximum 10% dintre pacienții cu perforație, cu mortalitatea crescută în mod substanțial. Ulcerul peptic poate, de asemenea, să penetreze în organe adiacente, în special în cazul UD posterior, care poate pătrunde în pancreas, colon, ficat sau arborele biliar.

Ulcerul de canal pilloric sau UD poate determina obstrucție pilorică la aproximativ 2-3% dintre pacienți, fie prin cicatrizare cronică, fie prin afecțiuni ale motilității din cauza inflamației și/sau a edemului cu pilorospasm. Pacienții pot prezenta sațietate precoce, greață, vărsături de alimente nedigerate și pierdere în greutate. Managementul conservator cu aspirație nazogastrică, hidratare/nutriție intravenoasă și agenți antisecretorii este indicat pentru 7-10 zile, cu speranța că obstrucția funcțională va ceda. În cazul în care obstrucția mecanică persistă, poate fi eficace intervenția endoscopică cu balon de dilatare. Intervenția chirurgicală trebuie să fie luată în considerare în cazul în care celelalte metode eșuează.

INTERVENȚII CHIRURGICALE SPECIFICE PENTRU UD Tratamentul chirurgical este proiectat pentru a reduce secreția acidului gastric. Operațiile cele mai frecvente efectuate includ (1) vagotomie și drenaj

(prin piloroplastie, gastroduodenostomie sau gastrojejunostomie), (2) vagotomie înalt selectivă (care nu necesită o procedură de drenaj) și (3) vagotomie cu antrectomie. Procedura specifică realizată este dictată de circumstanțele subiacente: elective vs. urgență, gradul și amploarea ulcerațiilor duodenale, precum și expertiza chirurgului. În plus, tendința a fost spre intervenții minim invazive și de conservare a anatomiei.

Vagotomia este o componentă a fiecăreia dintre aceste proceduri și are ca scop scăderea secreției acide prin ablația aportului colinergic în stomac. Din păcate, atât vagotomia tronculară, cât și cea selectivă (păstrează ramurile celiace și hepatice) duc la atonie gastrică în ciuda reducerii cu succes atât a produsului de acid bazal (BAO, scăzut cu 85%) cât și a produsului de acid maxim (MAO, scăzut cu 50%). Drenajul prin piloroplastie sau gastroduodenostomie este necesar în efortul de a compensa tulburarea motilității gastrice indusă de vagotomie. Această procedură are o rată de complicații intermediară și o rată de recurență a ulcerului de 10%. Pentru a minimiza dismotilitatea gastrică, a fost dezvoltată vagotomia înalt selectivă (cunoscută, de asemenea, sub numele de vagotomie a celulelor parietale, super-selectivă sau proximală). Numai fibrele vagale care inervează porțiunea de stomac ce conține celule parietale este secționată, lăsând astfel intacte fibrele importante pentru reglarea motilității gastrice. Deși această procedură conduce la o scădere imediată atât în BAO, cât și a producției stimulate de acid, secreția acidă se recuperează în timp. Până la sfârșitul primului an postoperator, producția de acid bazală și stimulată este de circa 30% și, respectiv, 50% din nivelurile preoperatorii. Ratele de reapariție a ulcerului sunt mai mari cu vagotomia foarte selectivă (> 10%), deși ratele globale ale complicațiilor sunt cele mai mici dintre cele trei proceduri.

Procedura care oferă cele mai mici rate de reapariție a ulcerului (1%), dar are cea mai mare rată a complicațiilor este vagotomia (tronculară sau selectivă) în combinație cu antrectomia. Antrectomia vizează eliminarea unui stimulent suplimentar al secreției de acid gastric, gastrina. După antrectomie sunt utilizate două tipuri principale de reanastomoze: gastroduodenostomia (Billroth I) sau gastrojejunostomia (Billroth II) (**Fig. 14-13**). Deși Billroth I este de multe ori preferată, inflamațiile severe sau cicatricile duodenale pot exclude performanța. Studiile prospective, randomizate, confirmă că gastrectomia parțială urmată de reconstrucția Roux-en-Y conduc la rezultate clinice, endoscopice și histologice semnificativ mai bune decât reconstrucția Billroth II.

Dintre aceste proceduri, vagotomia foarte selectivă poate fi cea preferată în stabilirea electivă, cu excepția situațiilor în care ratele de recurență a ulcerului sunt ridicate (ulcere prepilorice și refractare la terapia medicală). Selectarea vagotomiei și a antrectomiei poate fi mai adecvată în aceste circumstanțe.

Aceste proceduri au fost efectuate în mod tradițional prin laparotomie standard. Apariția chirurgiei laparoscopice a determinat ca mai multe echipe chirurgicale să efectueze cu succes vagotomia foarte selectivă, vagotomia/piloroplastia tronculară și vagotomia/antrectomia tronculară prin această abordare. A avut loc o creștere a numărului de proceduri laparoscopice pentru tratamentul BU. Repararea laparoscopică a ulcerului peptic perforat este sigură, fezabilă pentru chirurgul experimentat și este asociată cu durere postoperatorie scăzută, deși nu durează mai mult decât o abordare deschisă. În plus, nu a fost remarcată nicio diferență între cele două abordări din punct de vedere al complicațiilor postoperatorii sau al duratei spitalizării.

Operații specifice pentru ulcerul gastric

Locația și prezența unui UD concomitent dictează procedura chirurgicală efectuată pentru un UG. Antrectomia (inclusiv ulcer) cu o anastomoză Billroth I este tratamentul preferat pentru un ulcer antral. Vagotomia se efectuează numai dacă UD este prezent. Deși a fost propusă excizia ulcerului cu vagotomie și procedura de drenaj, incidența mai mare a reapariției ulcerului face din aceasta o abordare mai puțin de dorit. Ulcerul situat în apropiere

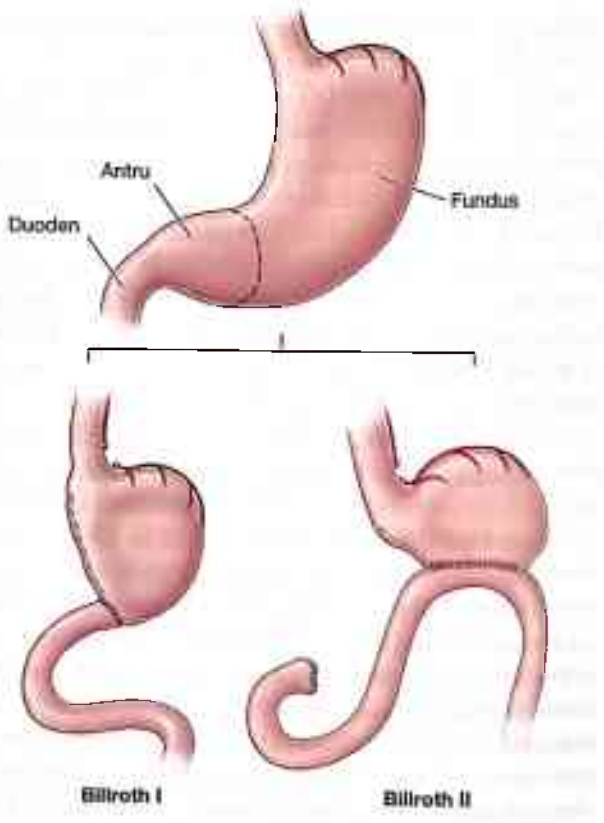


FIGURA 14-13
Reprezentarea schematică a procedurilor Billroth I și II.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

de intersecția esofagogastrică poate necesita o abordare mai radicală, o gastrectomie subtotală cu o esofagogastrojejunostomie Roux-en-Y (procedura Csende). O abordare mai puțin agresivă, inclusiv antrectomia, biopsia intraoperatorie a ulcerului și vagotomia (procedura Kelling-Madlener), poate fi indicată la pacienții fragili cu un UG grav. În cazul acestei proceduri, recurența ulcerului se apropie de 30%.

Complicații legate de intervenția chirurgicală Complicațiile observate după o intervenție chirurgicală pentru BU sunt legate în primul rând de măsura modificării anatomice efectuate. Alterarea minimă (vagotomia foarte selectivă) este asociată cu rate mai mari de reapariție a ulcerului și cu mai puține tulburări GI. Procedurile chirurgicale mai agresive au o rată mai scăzută de reapariție a ulcerului, dar o incidență mai mare de disfuncție GI. În general, morbiditatea și mortalitatea legate de aceste proceduri sunt destul de mici. Morbiditatea asociată cu vagotomia și antrectomia sau piloroplastia este < 5%, cu o mortalitate de circa 1%. Vagotomia foarte selectivă are rate de morbiditate și mortalitate mai mici, de 1% și, respectiv, 0,3%.

În plus față de potențialele consecințe anticipate din orice procedură intraabdominală (sângerare, infecție, tromboembolie), pot fi observate gastropareza, scurgere la nivelul bontului duodenal și obstrucția ansei eferente.

Ulcerații recurente Riscul de recurență a ulcerului este direct legat de procedura efectuată. Ulcerele care reapar după o rezecție gastrică parțială tind să se dezvolte la anastomoză (ulcer hiatal sau marginal). Durerile abdominale epigastrice reprezintă acuza cea mai frecventă (> 90%). Severitatea și durata durerii tind a fi mai progresive decât cele observate în UD înainte de intervenția chirurgicală.

Ulcerele pot recidiva din mai multe motive, inclusiv vagotomie incompletă, drenaj inadecvat, antrum reținut și, mai puțin probabil, infecția cu *H. pylori* persistentă sau recurentă. ZES ar fi trebuit exclus preoperator. Utilizarea clandestină a AINS este un motiv important pentru ulcerele recurente după operație, mai ales în cazul în care procedura inițială a fost efectuată pentru un ulcer indus de AINS. După ce *H. pylori* și AINS au fost excluse ca factori etiologici, problema vagotomiei incomplete sau a antrului gastric reținut trebuie să fie explorată. Pentru acestea din urmă, trebuie determinat nivelul gastrinei à jeun. Dacă este crescut, antrul reținut sau ZES trebuie avute în vedere (vezi mai jos). Vagotomia incompletă poate fi exclusă prin analiza acidului gastric cuplată cu alimentarea placebo. În acest test, cantitatea de acid gastric este măsurată în timp ce pacientul vede, miroase și mestecă alimente (fără înghițire). Faza cefalică a secreției gastrice, care este mediată de vag, este evaluată cu acest studiu. O creștere a producției de acid gastric ca răspuns la hrana falsă dovedește că nervul vag este intact. O creștere a polipeptidului pancreatic în ser > 50% în 30 de minute de la hrănirea simulată este, de asemenea, sugestivă pentru un nerv vag intact.

Tratamentul medicamentos cu blocante H_2 va vindeca ulcerații postoperatorii la 70-90% dintre pacienți. Eficacitatea IPP nu a fost evaluată pe deplin în acest grup, dar se pot anticipa rate mai mari de vindecare a ulcerului, comparativ cu cele obținute cu blocante H_2. La un subgrup mic de pacienți care nu au răspuns la tratamentul medical agresiv poate fi necesară repetarea intervenției chirurgicale (vagotomie completă, gastrectomie parțială).

Sindroamele ansei aferente La pacienții care au suferit rezecție gastrică parțială cu anastomoza Billroth II pot să apară două tipuri de sindroame ale ansei aferente. Cel mai frecvent este suprainfecția bacteriană la nivelul ansei aferente secundară stazei. Pacienții pot prezenta dureri abdominale postprandiale, balonare și diaree cu malabsorbție concomitentă de grăsimi și vitamină B_{12}. Cazurile refractare la antibiotice pot necesita revizuirea chirurgicală a ansei. Mai puțin frecvent, sindromul ansei aferente se poate prezenta cu dureri abdominale severe și balonare care apar la 20-60 de minute după mese. Durerea este adesea urmată de greață și vărsături bilioase. Durerea și balonarea se pot ameliora după vărsătură. Cauzele acestui tablou par a fi drenajul biliar incomplet și secrețiile pancreatice din cauza unei anse aferente care este parțial obstrucționată. Cazurile refractare la măsurile dietetice pot avea nevoie de revizuire chirurgicală.

Sindromul dumping Sindromul dumping constă într-o serie de semne și simptome vasomotorii și gastrointestinale și apare la pacienții care au suferit vagotomie și drenaj (în special procedurile Billroth). Se pot produce două faze, la început și sfârșit. Faza incipientă are loc la 15-30 de minute după masă și constă în disconfort cu crampe abdominale, greață, diaree, eructații, tahicardie, palpitații, diaforeză, stare de confuzie și, rareori, sincopă. Aceste semne și simptome apar din cauza golirii rapide a conținutului gastric hiperosmolar în intestinul subțire, rezultând o schimbare de lichid în lumenul intestinal cu contracție de volum plasmatic și distensie intestinală acută. Se pare că eliberarea de hormoni vasoactivi GI (polipeptide vasoactive intestinale, neurotensina, motilina) joacă un rol în faza incipientă.

Faza tardivă apare de obicei de la 90 de minute până la 3 ore după masă. Simptomele vasomotorii (stare de confuzie, diaforeză, palpitații, tahicardie și sincopă) predomină în timpul acestei faze. Această fază este considerată a fi secundară hipoglicemiei din cauza eliberării excesive de insulină.

Sindromul dumping este cel mai vizibil după mese bogate în carbohidrați simpli (în special zaharoză) și osmolaritate înaltă. Ingestia de cantități mari de lichide

poate contribui, de asemenea. Până la 50% dintre pacienţii postvagotomie şi drenaj vor experimenta un anumit grad de sindrom dumping. Semnele şi simptomele se ameliorează de obicei cu timpul, dar o imagine severă prelungită poate apărea la până 1% dintre pacienţi.

Modificarea dietei reprezintă elementul esenţial al tratamentului pentru pacienţii cu sindrom dumping. Mese mici, multiple (şase), lipsite de carbohidraţi simpli împreună cu eliminarea consumului de lichide în timpul mesei sunt importante. Antidiareicele şi agenţii anticolinergici sunt complementari la dietă. Guarul şi pectina, care cresc vâscozitatea conţinutului intraluminal, pot fi benefice pentru mai mulţi indivizi simptomatici. Acarboza, un inhibitor de α-glucozidază, care întârzie digestia carbohidraţilor ingeraţi, s-a dovedit, de asemenea, benefică în tratamentul fazei tardive. Octreotidul analog a somatostatinei a avut succes în cazurile refractare la dietă. Acest medicament este administrat subcutanat (50 μg x 3/zi), titrat în funcţie de răspunsul clinic. O formulă-depozit cu acţiune prelungită de octreotid poate fi administrată o dată la fiecare 28 zile şi oferă o ameliorare a simptomelor comparabilă cu agentul cu acţiune scurtă. În plus, creşterea în greutate a pacientului şi ameliorarea calităţii vieţii par a fi superioare în forma cu acţiune de lungă durată.

Diareea postvagotomie Până la 10% dintre pacienţi pot solicita asistenţă medicală pentru tratamentul diareii postvagotomie. Această complicaţie este observată cel mai frecvent după vagotomia tronculară. Pacienţii pot acuza diaree intermitentă, care apare de obicei la 1-2 ore după mese. Ocazional, simptomele pot fi severe şi continue, cauzate de o tulburare de motilitate din întreruperea fibrelor vagale care inervează intestinul luminal. Alţi factori care contribuie pot include scăderea absorbţiei nutrimentelor (vezi mai jos), excreţia crescută de acizi biliari şi eliberarea de factori luminali care promovează secreţia. Difenoxilatul sau loperamida sunt adesea utile în controlul simptomelor. Colestiramina, un agent de legare a sărurilor biliare, poate fi de ajutor în cazurile severe. Prin inversarea chirurgicală a unui segment de 10 cm de jejun, se poate obţine ameliorarea substanţială a diareii la unii pacienţi.

Gastropatia prin reflux biliar Un subgrup de pacienţi cu gastrectomie postparţială, care prezintă dureri abdominale, saţietate precoce, greaţă şi vărsături va prezenta eritem al mucoasei gastrice rămas ca singura constatare. Examinarea histologică a mucoasei gastrice relevă inflamaţie minimă, dar şi prezenţa leziunilor celulelor epiteliale. Acest tablou clinic este clasificat ca gastropatie/gastrită prin reflux alcalin sau biliar. Deşi refluxul biliar este implicat ca motiv pentru această afecţiune, mecanismul nu este cunoscut. Agenţii procinetici, colestiramina şi sucralfatul au fost tratamente oarecum eficiente. Simptomele refractare severe pot necesita fie utilizarea de scanare nucleară cu ^{99m}Tc-HIDA pentru a documenta refluxul, fie un test de provocare alcalină, caz în care o cantitate de 0,1 *N* NaOH este introdusă în stomac pentru a reproduce simptomele pacientului. Devierea chirurgicală a secreţiilor pancreatobiliare cu o gastrojejunostomie Roux-en-Y, care constă într-un braţ Roux lung (50-60 cm), a fost utilizată în cazurile severe. Vărsăturile bilioase se ameliorează, dar saţietatea precoce şi balonarea pot persista la 50% dintre pacienţi.

Maldigestia şi malabsorbţia Pierderea în greutate poate fi observată la maximum 60% dintre pacienţi după rezecţia gastrică parţială. O componentă importantă a acestei reduceri în greutate se datorează aportului oral scăzut. Cu toate acestea, se poate dezvolta şi steatoreea uşoară. Motivele pentru maldigestie/malabsorbţie includ scăderea producţiei de acid gastric, golirea gastrică rapidă, dispersia scăzută a alimentelor în stomac, concentraţia luminală redusă în bilă, răspunsul secretor pancreatic redus la hrănire şi tranzitul intestinal rapid.

Scăderea concentraţiei serice de vitamină B_{12} poate fi observată după gastrectomia parţială. Acest lucru nu este, de obicei, din cauza deficitului de factor intrinsec, deoarece o cantitate minimă de celule parietale (sursa de factor intrinsec) este eliminată în timpul antrectomiei. Cantitatea redusă de vitamină B_{12} poate fi din cauza concurenţei pentru vitamină prin suprainfecţie bacteriană sau a incapacităţii de a desface vitamina din complexul proteic care o leagă, din cauza hipoclorhidriei.

Anemia feriprivă poate fi o consecinţă a absorbţiei deficitare a fierului din dietă la pacienţii cu gastrojejunostomie Billroth II. Absorbţia de săruri de fier este normală la aceste persoane; astfel, poate fi anticipat un răspuns favorabil la suplimentarea orală cu fier. De asemenea, la aceşti pacienţi poate apărea deficitul de acid folic cu anemie concomitentă. Această deficienţă poate fi secundară absorbţiei scăzute sau a aportului oral diminuat.

Sindromul de malabsorbţie de vitamină D şi calciu, care duce la osteoporoză şi osteomalacie, este comun după gastrectomie parţială şi gastrojejunostomie (Billroth II). Osteomalacia poate apărea ca o complicaţie târzie la 25% dintre pacienţii cu gastrectomie postparţială. Fracturile osoase apar de două ori mai frecvent la bărbaţi după o intervenţie chirurgicala gastrică decât în lotul de control. Poate dura ani de zile înainte ca radiografiile să demonstreze densitatea diminuată a oaselor. Fosfataza alcalină ridicată, calcemia serică redusă, dureri osoase şi fracturi patologice pot fi observate la pacienţii cu osteomalacie. Incidenţa mare a acestor anomalii în acest subgrup de pacienţi justifică tratamentul cu vitamină D şi suplimente de calciu pe termen nelimitat. Terapia este deosebit de importantă la femei.

Adenocarcinomul gastric Incidenţa adenocarcinomului la nivelul bontului gastric este crescută la 15

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

de ani de la rezecție. Unii au raportat o creștere de patru-cinci ori a cancerului gastric în 20-25 de ani după rezecție. Patogeneza este neclară, dar poate implica reflux alcalin, proliferare bacteriană sau hipoclorhidrie. Rolul examinării endoscopice nu este clar, iar cele mai multe linii directoare nu susțin utilizarea sa.

AFECȚIUNI CONEXE

SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON

Diateza ulceroasă peptică severă, secundară hipersecreției de acid gastric din cauza eliberării neregulate de gastrină dintr-o tumoră endocrină cu celule non-β (gastrinom) definește componentele ZES. Inițial, ZES a fost caracterizat prin ulcerații agresive și refractare în care gastrectomia totală a furnizat singura șansă pentru creșterea supraviețuirii. Astăzi se poate vindeca prin rezecție chirurgicală la 30% dintre pacienți.

Epidemiologie

Incidența ZES variază între 0,1 și 1% la persoanele care se prezintă cu BU. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile, iar majoritatea pacienților diagnosticați au vârste între 30 și 50 de ani. Gastrinoamele sunt clasificate în tumori sporadice (mai frecvente) și asociate cu neoplazia endocrină multiplă (MEN) de tip I (vezi mai jos). Disponibilitatea pe scară largă și utilizarea IPP au dus la o trimitere scăzută a pacienților pentru evaluare de gastrinom, întârzierea diagnosticului și o creștere a diagnosticului fals-pozitiv de ZES.

Fiziopatologie

Hipergastrinemia derivată dintr-un neoplasm autonom este forța motrice responsabilă pentru manifestările clinice din ZES. Gastrina stimulează secreția de acid prin receptorii de gastrină de pe celulele parietale și prin inducerea eliberării de histamină din celulele ECL. Gastrina are o acțiune trofică asupra celulelor epiteliale gastrice. Hipergastrinemia de lungă durată duce la creșterea semnificativă a secreției de acid gastric, atât prin stimularea celulelor parietale, cât și prin masa crescută de celule parietale. Creșterea producției de acid gastric duce la diateză ulceroasă peptică, esofagită erozivă și diaree.

Distribuția tumorilor

Deși primele studii au sugerat că majoritatea gastrinoamelor apar în pancreas, un număr semnificativ al acestor leziuni este extrapancreatic. Peste 80% dintre aceste tumori sunt găsite în cadrul triunghiului gastrinomic ipotetic (confluența canalelor cistic și biliar comun – superior, joncțiunea celei de-a doua și a treia părți a duodenului – inferior și intersecția gâtului și a corpului pancreasului – medial). Tumorile duodenale constituie cea mai frecventă leziune nonpancreatică, între 50 și 75% dintre gastrinoame fiind găsite aici. Tumorile duodenale sunt mai mici, cu creștere mai lentă și e mai puțin probabil să aibă metastaze decât leziunile pancreatice. Locațiile extrapancreatice mai puțin frecvente includ stomacul, oasele, ovarele, inima, ficatul și ganglionii limfatici. Mai mult de 60% dintre tumori sunt considerate maligne, 30-50% dintre pacienți având leziuni multiple sau boală metastatică la prezentare. Histologic, celulele producătoare de gastrină apar bine diferențiate, exprimând markeri găsiți de obicei în neoplasme endocrine (cromogranină, enolază specifică neuronilor).

Manifestări clinice

Hipersecreția de acid gastric este responsabilă pentru semnele și simptomele observate la pacienții cu ZES. Ulcerul peptic este cea mai comună manifestare clinică, apărută la > 90% dintre pacienți cu gastrinom. Prezentarea inițială și locația ulcerului (bulb duodenal) pot fi imposibil de distins de BU comună. Situațiile clinice care ar trebui să creeze suspiciunea de gastrinom sunt ulcerele în locații neobișnuite (a doua parte a duodenului și mai jos), ulcerele refractare la terapia medicală standard, recurența ulcerului după operația de reducere a acidului, ulcere cu complicații directe (sângerare, obstrucție și perforație) sau ulcere în absența *H. pylori* sau a ingestiei AINS. Simptomele de origine esofagiană sunt prezente în până la două treimi dintre pacienții cu ZES, cu un spectru variind de la esofagită ușoară până la ulcerație francă cu strictură și mucoasă Barrett.

Diareea, următoarea manifestare clinică cea mai frecventă, apare la 50% dintre pacienți. Deși diareea apare adesea concomitent cu boala ulceroasă peptică, poate, de asemenea, să apară independent de un ulcer. Etiologia diareii este multifactorială, rezultată din supraîncărcarea marcată de volum în intestinul subțire, inactivarea enzimei pancreatice de către acid și deteriorarea suprafeței epiteliale intestinale cu acid. Daunele epiteliale pot duce la un grad ușor de indigestie și malabsorbție de nutrimente. Diareea poate avea, de asemenea, o componentă secretorie din cauza efectului stimulator direct al gastrinei asupra enterocitelor sau al secreției concomitente de hormoni suplimentari din tumoră, cum ar fi peptidele vasoactive intestinale.

Gastrinoamele se pot dezvolta în prezența sindromului MEN I (Cap. 52) la circa 25% dintre pacienți. Această afecțiune autosomal dominantă implică în primul rând trei locații de organe: glandele paratiroide (80-90%), pancreasul (40-80%) și glanda hipofiză (30-60%). Defectul genetic în MEN I este la brațul lung al cromozomului 11 (11q11-q13). Având în vedere efectul stimulator al calciului asupra secreției gastrice, hiperparatiroidismul și hipercalcemia văzute la pacienții MAN I pot avea un efect direct asupra ulcerului. Rezoluția hipercalcemiei prin paratiroidectomie reduce gastrina și producția de acid gastric la pacienții cu gastrinom. O trăsătură distinctivă suplimentară la pacienții cu ZES MEN I

este incidența mai mare a dezvoltării tumorii carcinoide gastrice (în comparație cu pacienții cu gastrinoame sporadice). Gastrinoamele tind să fie mai mici, multiple și situate în peretele duodenal mai des decât este observat la pacienții cu ZES sporadic. Stabilirea diagnosticului de MEN I este esențială nu numai din punctul de vedere al oferirii de consiliere genetică pentru pacient și familia sa, dar, și pentru abordarea chirurgicală recomandată.

Diagnostic

Primul pas în evaluarea unui pacient suspectat de ZES este de a obține un nivel à jeun al gastrinei. O listă de scenarii clinice care ar trebui să trezească suspiciuni în ceea ce privește acest diagnostic este prezentată în **Tabelul 14-7**. Nivelurile gastrinei à jeun sunt de obicei < 150 μg/mL. Practic, toți pacienții cu gastrinom vor avea un nivel de gastrină > 150- 200 μg/mL. Măsurarea gastrinei à jeun trebuie să fie repetată pentru a confirma suspiciunea clinică.

Procese multiple pot conduce la un nivel ridicat de gastrină à jeun: hipochlorhidria sau aclorhidria gastrică (cele mai frecvente), cu sau fără anemie pernicioasă, antrul gastric reținut, hiperplazia celulelor G, obstrucția pilorică, insuficiența renală, obstrucția masivă a intestinului subțire și afecțiuni precum artrita reumatoidă, vitiligo, diabetul zaharat și feocromocitomul. Acidul gastric induce inhibarea feedback-ului de eliberare a gastrinei. O scădere a producției de acid va duce ulterior la eșecul căii inhibitoare de feedback, care determină hipergastrinemie netă. Nivelul gastrinei va fi astfel crescut la pacienții care utilizează agenți antisecretori pentru tratamentul tulburărilor digestive acide și dispepsie. Infecția cu *H. pylori* poate provoca, de asemenea, hipergastrinemia. Deși o gastrină de repaus alimentar > 10 ori față de normal este foarte sugestivă de ZES, două treimi dintre pacienți vor avea nivelurile gastrinei à jeun suprapuse cu niveluri găsite în cele mai comune afecțiuni prezentate mai devreme.

Următorul pas în stabilirea unui diagnostic biochimic de gastrinom este de a evalua secreția de acid. Nimic nu trebuie să fie făcut suplimentar dacă nu se observă producție scăzută de acid. În schimb, producția normală sau ridicată de acid gastric sugerează necesitatea unor teste suplimentare. Până la 12% dintre pacienții cu BU comună pot avea niveluri comparabile de secreție de acid. Un raport BAO/MAO > 0,6 este foarte sugestiv pentru ZES, dar un raport < 0,6 nu exclude diagnosticul. Pentagastrina nu mai este disponibilă în SUA, ceea ce face măsurarea MAO practic imposibilă. O metodă endoscopică pentru măsurarea producției de acid gastric a fost dezvoltată, dar necesită validare. Dacă tehnologia de măsurare a secreției de acid gastric nu este disponibilă, un pH gastric bazal > 3 exclude practic un gastrinom.

Testele de provocare pentru gastrină au fost dezvoltate într-un efort de a face diferența între cauzele hipergastrinemiei și sunt deosebit de utile la pacienții cu studii ale secreției de acid nedeterminate. Acestea sunt: testul de stimulare a secretinei și studiul de perfuzie de calciu. Testul provocator

TABEL 14-7

CÂND SE MĂSOARĂ GASTRINA SERICĂ À JEUN

Ulcere multiple
Ulcere în locații neobișnuite; asociate cu esofagita severă; rezistente la tratament cu recidive frecvente; în absența ingestiei AINS sau a infecției cu *H. pylori*
Pacienții cu ulcer care așteaptă o intervenție chirurgicală
Antecedente heredocolaterale extinse pentru ulcer peptic
Recurența ulcerului postoperator
Hiperclorhidrie bazală
Diaree sau steatoree inexplicabilă
Hipercalcemie
Antecedente heredocolaterale de tumori ale insulelor pancreatice, ale hipofizei sau ale paratiroidelor
Pliuri gastrice sau duodenale proeminente

al gastrinei cel mai sensibil și specific pentru diagnosticul de gastrinom este studiul secretinei. O creștere a gastrinei >120 μg în 15 minute de la injecția cu secretină are o sensibilitate și specificitate >90% pentru ZES. Hipoclorhidria sau aclorhidria indusă de IPP poate duce la un test de secretină fals-pozitiv, de aceea, acest agent trebuie să fie oprit timp de o săptămână înainte de testare.

Studiul cu perfuzie de calciu este mai puțin sensibil și specific decât testul cu secretină, fiind și mai greoi și cu potențial mai mare de efecte adverse; de aceea, se utilizează mai rar în cazurile în care caracteristicile clinice ale pacientului sunt foarte sugestive pentru ZES, iar stimularea secretinei este neconcludentă.

Localizarea tumorilor

Odată ce diagnosticul biochimic al gastrinomului a fost confirmat, tumora trebuie să fie localizată. Multe studii de imagistică au fost utilizate în efortul de a localiza tumora (**Tabelul 14-8**).Gama largă de sensibilitate se datorează ratelor de succes variabile realizate de diferitele grupuri de investigație. Ecografia endoscopică (EUS) permite vizualizarea pancreasului cu un grad ridicat de rezoluție (< 5 mm). Această modalitate tehnică este deosebit de utilă pentru excluderea neoplasmelor mici în pancreas și evaluarea prezenței ganglionilor limfatici din vecinătate și a complicațiilor vasculare, dar ea nu este foarte sensibilă pentru identificarea leziunilor duodenale. Mai multe tipuri de tumori endocrine exprimă receptori de suprafață celulară pentru somatostatină, ceea ce permite localizarea gastrinoamelor prin măsurarea gradului de utilizare a analogului de somatostatină stabilă ^{111}In-pentreotid (OctreoScan), cu rate de sensibilitate și specificitate > 85%.

Până la 50% dintre pacienți au boală metastatică la prezentare. Succesul în controlul hipersecreției de acid gastric a schimbat accentul tratamentului pentru a asigura un

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

tratament chirurgical. Detectarea tumorii primare și excluderea bolii metastatice sunt esențiale, având în vedere această schimbare de paradigmă. Odată ce un diagnostic biochimic a fost confirmat, pacientul trebuie să se supună mai întâi unei scanări CT abdominale, RMN sau OctreoScan (în funcție de disponibilitate) pentru a exclude boala metastatică. După ce boala metastatică a fost exclusă, un chirurg experimentat endocrin poate opta pentru laparotomie exploratorie cu ecografie intraoperatorie sau transiluminare. În alte centre, examinarea atentă a zonei peripancreatice cu EUS, însoțită de explorarea endoscopică a duodenului pentru tumorile primare, va fi efectuată înainte de intervenția chirurgicală. Injecția de secretină arterială selectivă poate fi un adjuvant util pentru localizarea tumorilor la un subgrup de pacienți.

TRATAMENT Sindromul Zollinger-Ellison

Tratamentul tumorilor endocrine funcționale este îndreptat către ameliorarea semnelor și a simptomelor asociate cu supraproducția hormonală, rezecția curativă a neoplasmului și încercarea de a controla creșterea tumorii în boala metastatică.

IPP este tratamentul preferat și a scăzut nevoia de gastrectomie totală. Dozele inițiale de IPP tind să fie mai mari decât cele utilizate pentru tratamentul BRGE sau al BU. Doza inițială de omeprazol, lansoprazol, rabeprazol sau esomeprazol este în medie de 60 mg, în doze divizate într-o perioadă de 24 de ore. Administrarea poate fi ajustată pentru a obține BAO < 10 meq/h la pacienții care nu au fost supuși unei intervenții chirurgicale și < 5 meq/h la persoanele care au suferit anterior o operație de reducere a aciditații. Deși analogul de somatostatină are efecte inhibitoare asupra eliberării de gastrină din tumorile purtătoare de receptori și inhibă secreția de acid gastric într-o oarecare măsură, IPP are avantajul de a reduce activitatea celulelor parietale într-un grad mai mare. În ciuda acestui fapt, octreotidul poate fi considerat terapie adjuvantă la IPP pentru pacienții cu tumori care exprimă receptori ai somatostatinei și au simptome peptice dificil de controlat cu doze mari de IPP.

Scopul final al intervenției chirurgicale este de a oferi un remediu definitiv. O mai bună înțelegere a distribuției tumorii a dus la rate de vindecare imediate de aproximativ 60%, cu intervale fără boală de 10 ani la 34% dintre pacienții cu gastrinom sporadic supuși unei intervenții chirurgicale. Un rezultat pozitiv depinde foarte mult de experiența echipei chirurgicale în tratarea acestor tumori rare. Tratamentul chirurgical al pacienților cu gastrinom MEN I rămâne controversat, din cauza dificultății de eradicare totală a bolii prin intervenții chirurgicale. Spre deosebire de rezultatele postoperatorii încurajatoare observate la pacienții cu boală sporadică, doar 6% dintre pacienții MEN I sunt vindecați la 5 ani după o operație. Unii specialiști sugerează o intervenție chirurgicală numai dacă leziunea este identificată în mod clar, nu are metastaze, este documentată prin studii structurale. Alții susțin o abordare mai agresivă, în care toți pacienții fără metastaze hepatice sunt explorați și toate tumorile detectate în duoden sunt rezecate; acest lucru este urmat de extirparea leziunilor la nivelul capului pancreatic, cu o pancreatectomie distală ulterioară. Rezultatul celor două abordări nu a fost clar definit. Intervențiile chirurgicale laparoscopice pot furniza abordări atractive în viitor.

Terapia tumorilor endocrine metastatice rămâne, în general, sub nivelul optim; gastrinoamele nu fac excepție. În lumina observațiilor că, în multe cazuri, creșterea tumorii este indolentă și că multe persoane cu boală metastatică rămân relativ stabile pe perioade semnificative de timp, mulți pledează să nu se instituie tratamente sistemice direcționate către tumoră până la observarea dovezilor de progresie a tumorii sau de simptome refractare necontrolate cu IPP. Abordările medicale, inclusiv terapia biologică (IFN-α, analogi de somatostatină cu acțiune de lunga durată, radionuclizi ai receptorilor de peptide), chimioterapia sistemică (streptozotocină, 5-fluorouracil și doxorubicină) și embolizarea arterei hepatice pot duce la toxicitate semnificativă fără o îmbunătățire substanțială în supraviețuirea globală. ^{111}In-pentetreotide a fost utilizat în terapia tumorilor neuroendocrine metastatice; sunt necesare studii suplimentare. Mai multe terapii noi sunt explorate, inclusiv radiofrecvența sau crioablația leziunilor hepatice și utilizarea agenților care blochează calea receptorului de creștere a endoteliului vascular (bevacizumab, sunitinib) sau ținta rapamicinei la mamifere (Cap. 52).

Abordările chirurgicale, inclusiv chirurgia de citoreducție și transplantul de ficat pentru metastaze hepatice, au produs, de asemenea, beneficii limitate.

TABEL 14-8

SENSIBILITATEA STUDIILOR DE IMAGISTICĂ ÎN SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON

	SENSIBILITATE, %	
STUDIU	GASTRINOM PRIMAR	GASTRINOM METASTATIC
Ecografie	21-28	14
CT	55-70	> 85
Angiografie selectivă	35-68	33-86
Probă din vena portă	70-90	N/A
SASI	55-78	41
RMN	55-70	> 85
OctreoScan	67-86	80-100
EUS	80-100	N/A

Abrevieri: CT, tomografie computerizata; EUS, ecografie endoscopică; OctreoScan, imagistica cu ^{111}In-pentreotid; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; SASI, injecție arterială selectivă cu secretină.

Ratele de supraviețuire globale la 5 și 10 ani pentru pacienții cu gastrinom sunt 62-75% și, respectiv, 47-53%. Persoanele cu întreaga tumoră rezecată sau cele cu laparotomie negativă au ratele de supraviețuire la 5 și 10 ani > 90%. Pacienții cu tumori rezecate incomplet au ratele de supraviețuire la 5 și 10 ani de 43% și, respectiv, 25%. Pacienții cu metastaze hepatice au o rată de supraviețuire la 5 ani < 20%. Indicatorii de prognostic favorabil includ tumorile primare ale peretelui duodenal, tumorile izolate ale ganglionilor limfatici și tumorile nedetectabile la explorarea chirurgicală. La pacienții cu durata bolii mai scurtă, niveluri ale gastrinei mai ridicate (> 10 000 µg/mL), tumori primare pancreatice mari (> 3 cm), boala metastatică în ganglionii limfatici, ficat și oase și sindromul Cushing, rezultatele sunt mai slabe. Creșterea rapidă a metastazelor hepatice are de asemenea prognostic nefavorabil.

LEZIUNILE MUCOASEI LEGATE DE STRES

Pacienții care suferă de șoc, septicemie, arsuri extinse, traumatisme severe sau craniene pot dezvolta modificări ale mucoasei gastrice erozive acute sau ulcerații directe cu sângerare. Clasificată ca gastrită sau ulcer indus de stres, leziunea este cel mai frecvent observată în porțiunile stomacului producătoare de acid (fundus și corp). Cea mai frecventă prezentare este sângerarea GI, care este de obicei minimă, dar poate pune uneori viața în pericol. Insuficiența respiratorie care necesită ventilație mecanică și coagulopatia subiacentă sunt factori de risc pentru sângerare, care tind să apară la 48–72 de ore după o leziune sau afecțiune acută.

Histologic, leziunile de stres nu conțin inflamație sau *H. pylori*; astfel, „gastrita" este un termen impropriu. Deși secreția ridicată de acid gastric poate fi observată la pacienții cu ulcerații de stres după traumatism cranian (ulcer Cushing) și arsuri severe (ulcerul Curling), ischemia la nivelul mucoaselor și distrugerea barierelor de protecție normale ale stomacului joacă, de asemenea, un rol important în patogeneză. Acidul pare să contribuie la leziune, având în vedere scăderea semnificativă a sângerării remarcate atunci când inhibitorii de acid sunt utilizați ca profilaxie pentru gastrita de stres.

Îmbunătățirile în managementul general al pacienților de la terapie intensivă au dus la o scădere semnificativă a incidenței hemoragiilor gastrointestinale din cauza ulcerației de stres. Scăderea estimată în sângerare este de la 20-30% la < 5%. Această îmbunătățire a dus la o dezbatere cu privire la nevoia de terapie profilactică. Beneficiul limitat al tratamentului medical (endoscopic, angiografic) și chirurgical la un pacient cu sângerare compromisă hemodinamic asociată cu ulcer/gastrită de stres sprijină utilizarea de măsuri preventive la pacienții cu risc crescut (ventilați mecanic, coagulopatie, insuficiență multiplă sau arsuri grave). Menținerea pH-ului gastric > 3,5 cu perfuzie continuă de blocante H_2 sau antiacide lichide administrate la fiecare 2–3 ore sunt opțiuni viabile. Toleranța la blocantele H_2 este de natură să se dezvolte; astfel, monitorizarea atentă a pH-ului și ajustarea dozei gastrice sunt importante dacă sunt folosite blocantele H_2. Suspensia de sucralfat (1 g la fiecare 4–6 ore) a avut, de asemenea, oarecare succes, dar necesită un tub gastric și poate duce la constipație și toxicitate la aluminiu. Utilizarea sucralfatului la pacienții intubați endotraheal a fost, de asemenea, asociată cu pneumonia de aspirație. IPP este tratamentul de elecție pentru profilaxia de stres. IPP oral este cea mai bună opțiune în cazul în care pacientul poate tolera administrarea enterală. Pantoprazolul este disponibil pentru administrare i.v. la persoanele la care administrarea enterală nu este posibilă. Dacă apare sângerarea în pofida acestor măsuri, endoscopia, vasopresina intraarterială sau embolizarea sunt opțiunile la dispoziție. Dacă tot nu se rezolvă, trebuie luată în considerare o intervenție chirurgicală. Deși poate fi folosită și vagotomia și antrectomia, abordarea optimă ar fi o gastrectomie totală, dar aceasta are o rată de mortalitate extrem de ridicată în acest cadru.

GASTRITA

Termenul de gastrită trebuie să fie rezervat pentru inflamația documentată histologic a mucoasei gastrice. Gastrita nu este eritemul mucoasei văzut în timpul endoscopiei și nu este interschimbabilă cu „dispepsia". Factorii etiologici care duc la gastrită sunt extinși și eterogeni. Gastrita a fost clasificată pe baza evoluției (acută versus cronică), a caracteristicilor histologice, a distribuției anatomice și a mecanismului patogenic propus (**Tabelul 14-9**).

Corelația dintre rezultatele histologice ale gastritei, tabloul clinic al durerilor abdominale sau dispepsie și constatările endoscopice observate la inspecția brută a mucoasei gastrice este necorespunzătoare. Prin urmare, nu există nicio manifestare clinică tipică a gastritei.

Gastrita acută

Cele mai frecvente cauze ale gastritei acute sunt infecțioase. Infecția acută cu *H. pylori* induce gastrita. Cu toate acestea, gastrita acută cu *H. pylori* nu a fost studiată extensiv. Debutul este brusc cu durere epigastrică, greață și vărsături, iar studiile histologice limitate ale mucoasei gastrice demonstrează o infiltrație marcată de neutrofile, cu edem și hiperemie. Dacă nu este tratată, va evolua într-o gastrită cronică. Hipoclorhidria, care durează până la un an, poate urma infecției acute cu *H. pylori*.

Infecția bacteriană a stomacului sau gastrita flegmonoasă este o afecțiune rară, care amenință viața, caracterizată prin infiltrate inflamatorii acute marcate și difuze pe întregul perete gastric, uneori însoțite de necroză. Persoanele în vârstă, alcoolicii și bolnavii de SIDA pot fi afectați. Cauzele iatrogene potențiale includ polipectomie și injectarea mucoasei cu cerneală de India. Microorganismele asociate cu această entitate includ streptococi, stafilococi, *Escherichia*

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 14-9

CLASIFICAREA GASTRITEI

I. Gastrită acută
  A. Infecție acută cu *H. pylori*
  B. Alte infecții gastrice acute
    1. Bacteriană (altele decât *H. pylori*)
    2. *H. heilmannii*
    3. Flegmonoasă
    4. Micobacteriană
    5. Sifilitică
    6. Virală
    7. Parazitară
    8. Fungică

II. Gastrită atrofică cronică
  A. Tipul A: autoimună, predominantă în corpul gastric
  B. Tip B: legată de *H. pylori*, predominant antrală
  C. Nedeterminată

III. Forme mai puțin frecvente de gastrită
  A. Limfocitară
  B. Eozinofilică
  C. Boala Crohn
  D. Sarcoidoză
  E. Gastrită granulomatoasă izolată

coli, *Proteus* și specii *Haemophilus*. Nerespectarea măsurilor de susținere și a antibioticelor poate impune gastrectomie.

Alte tipuri de gastrită infecțioasă pot apărea la persoanele imunocompromise, cum ar fi bolnavii de SIDA. Exemplele includ gastrită herpetică (herpes simplex) sau CMV. Histologic, se observă tardiv incluziunile intranucleare.

Gastrita cronică

Gastrita cronică este identificată histologic printr-un infiltrat de celule inflamatorii constând în principal din limfocite și celule plasmatice, cu implicarea insuficientă a neutrofilelor. Distribuția inflamației poate fi neuniformă, implicând inițial porțiuni superficiale și glandulare ale mucoasei gastrice. Această imagine poate progresa la distrugerea glandulară mai severă, cu atrofie și metaplazie. Gastrita cronică a fost clasificată în conformitate cu caracteristicile histologice. Acestea includ modificări atrofice superficiale și atrofia gastrică.

Faza timpurie a gastritei cronice este *gastrita superficială*. Modificările inflamatorii sunt limitate la lamina propria a mucoasei de suprafață, cu edem și infiltrate celulare care separă glandele gastrice intacte. Următoarea etapă este *gastrita atrofică*. Infiltratul inflamator se extinde mai adânc în mucoasă, cu distorsiuni progresive și distrugerea glandelor. Etapa finală a gastritei cronice este *atrofia gastrică*. Structurile glandulare sunt pierdute, iar infiltratele inflamatorii sunt puține. Din punct de vedere endoscopic, mucoasa poate fi foarte subțire, permițând vizualizarea clară a vaselor de sânge subiacente.

Glandele gastrice pot suferi transformări morfologice în gastrita cronică. Metaplazia intestinală reprezintă conversia glandelor gastrice la un fenotip intestinal redus, cu glandele mucoase ale intestinului subțire conținând celule caliciforme. Modificările metaplazice pot varia în distribuție de la neuniforme la implicarea gastrică destul de extinsă. Metaplazia intestinală este un factor important predispozant pentru cancer gastric (Cap. 49).

Gastrita cronică este, de asemenea, clasificată în funcție de locul predominant de implicare. Tipul A se referă la forma predominantă a corpului (autoimună) și tipul B este forma predominant antrală (legată de *H. pylori*). Această clasificare este artificială, având în vedere dificultatea de a distinge între aceste două entități. Termenul *gastrită AB* a fost folosit pentru a desemna o imagine mixtă antrală/corp.

Gastrita de tip A

Mai puțin comună dintre cele două forme, implică în primul rând fundusul și corpul gastric, evitând antrul. În mod tradițional, această formă de gastrită a fost asociată cu anemia pernicioasă, în prezența circulației anticorpilor anti-celule parietale și anti-factor intrinsec (FI); este, de asemenea, numită *gastrită autoimună*. Infecția cu *H. pylori* poate conduce la o distribuție similară a gastritei. Caracteristicile unei imagini autoimune nu sunt întotdeauna prezente.

Anticorpii pentru celulele parietale au fost detectați la > 90% dintre pacienții cu anemie pernicioasă și la 50% dintre pacienții cu gastrită de tip A. Anticorpii anti-celule parietale sunt îndreptați împotriva H^+,K^+-ATPaza. Celulele T sunt, de asemenea, implicate în modelul de leziune al acestei forme de gastrită. Un subgrup de pacienți infectați cu *H. pylori* a dezvoltat anticorpi împotriva H^+,K^+-ATPazei, conducând potențial la modelul gastritei atrofice observate la unii pacienți infectați cu acest microorganism. Mecanismul este gândit pentru a implica mimetismul molecular între *H. pylori* LPS și H^+,K^+-ATPaza.

Anticorpii anti-celule parietale și gastrita atrofică sunt observați la membrii de familie ai pacienților cu anemie pernicioasă. Acești anticorpi sunt observați în până la 20% dintre persoanele de peste 60 de ani și la circa 20% dintre pacienții cu vitiligo și boală Addison. Aproximativ o jumătate dintre pacienții cu anemie pernicioasă au anticorpi la antigenele tiroidiene, iar aproximativ 30% dintre pacienții cu boli tiroidiene au anticorpi circulanți anti-celule parietale. Anticorpii anti-FI sunt mai specifici decât anticorpii anti-celule parietale pentru gastrita de tip A, fiind prezenți la aproximativ 40% dintre pacienții cu anemie pernicioasă. Un alt parametru în concordanță cu această formă de gastrită autoimună la origine este incidența mai mare de haplotipuri specifice de histocompatibilitate familială, cum ar fi HLA-B8 și HLA-DR3.

Glanda gastrică care conține celule parietale este de preferință orientată către această formă de gastrită și rezultă aclorhidria. Celulele parietale sunt sursa de FI, a căror lipsă va duce la deficit de vitamină B_{12} și sechelele sale (anemie megaloblastică, disfuncții neurologice).

Acidul gastric joacă un rol important în inhibarea reacției inverse de eliberare a gastrinei din celulele G. Aclorhidria, împreună cu cruțarea relativă a mucoasei antrale (celule G), conduc la hipergastrinemie. Nivelurile gastrinei pot fi crescute semnificativ (> 500 μg/mL) la pacienții cu anemie pernicioasă. Hiperplazia celulelor ECL cu dezvoltarea directă

Scanned with OKEN Scanner

a tumorilor carcinoide gastrice poate rezulta din efectele trofice ale gastrinei. Hipergastrinemia și aclorhidria pot fi, de asemenea, văzute în anemia nepernicioasă asociată gastritei de tip A.

Gastrita de tip B

Gastrita de tip B sau predominant antrală este forma mai comună de gastrită cronică. Infecția cu *H. pylori* este cauza acestei entități. Deși s-a descris ca fiind „predominant antrală", acesta este probabil un termen impropriu în vederea unor studii de documentare a progresiei procesului inflamator spre corpul și fundusul gastric la persoanele infectate. Conversia la pangastrită depinde de timp, estimându-se a necesita 15-20 de ani. Incidența acestei forme de gastrită crește cu vârsta, fiind prezentă la aproximativ 100% dintre persoanele cu vârsta de peste 70 ani. Histologia se îmbunătățește după eradicarea *H. pylori*. Numărul de microorganisme *H. pylori* scade dramatic odată cu progresia atrofiei gastrice, iar gradul de inflamare se corelează cu nivelul acestor microorganisme. La început, cu constatările predominant antrale, cantitatea de *H. pylori* este maximă și se remarcă un infiltrat inflamator cronic dens al laminei propria, însoțit de infiltrarea celulelor epiteliale cu leucocite polimorfonucleare (Fig. 14-14).

Gastrita atrofică multifocală, atrofia gastrică cu metaplazie ulterioară, a fost observată în gastrita cronică indusă de *H. pylori*. Acest lucru poate duce în cele din urmă la dezvoltarea adenocarcinomului gastric (Fig. 14-8; Capitolul 49). Infecția cu *H. pylori* este acum considerată un factor de risc independent pentru cancerul gastric. Studiile epidemiologice din toată lumea au documentat o incidență crescută a infecției cu *H. pylori* la pacienți cu adenocarcinom gastric, comparativ cu subiecții din populația de control.

Seropozitivitatea pentru *H. pylori* se asociază cu risc de cancer gastric crescut de trei până la șase ori. Acest risc poate crește de până la nouă ori, după ajustarea pentru inexactitatea de testare serologică la vârstnici. Mecanismul prin care infecția cu *H. pylori* duce la cancer este necunoscut, dar se pare a fi legat de inflamația cronică indusă de microorganism. Eradicarea *H. pylori* ca o măsură preventivă generală pentru cancerul gastric este evaluată, dar nu este încă recomandată.

Infecția cu *H. pylori* este, de asemenea, asociată cu dezvoltarea unui limfom celular B, de grad mic, limfomul MALT gastric. Stimularea cronică a celulelor T cauzate de infecție duce la producerea de citokine care promovează tumora celulară B. Tumora trebuie să fie observată la început cu o scanare CT a abdomenului și EUS. Creșterea tumorii rămâne dependentă de prezența *H. pylori*, iar eradicarea acestuia este adesea asociată cu regresia completă a tumorii. Tumora poate necesita mai mult de un an pentru a regresa după tratarea infecției. Astfel de pacienți trebuie să fie urmăriți cu EUS la fiecare 2-3 luni. În cazul în care tumora este stabilă sau în scădere în dimensiune, nicio altă terapie nu este necesară. În cazul în care tumora crește, se poate să fi devenit un limfom celular B, de nivel înalt. În cazul în care

FIGURA 14-14
Gastrita cronică și microorganisme *H. pylori*. Colorarea cu argint Steiner a mucoasei gastrice superficiale evidențiază microorganisme abundente de culoare închisă, stratificate peste porțiunea apicală a epiteliului de suprafață. Rețineți că nu există nicio invazie tisulară.

tumora devine un limfom agresiv de grad înalt histologic, se pierde capacitatea de reacție la eradicarea *H. pylori*.

TRATAMENT **Gastrita cronică**

Tratamentul gastritelor cronice vizează sechelele și nu inflamațiile care stau la bază. Pacienții cu anemie pernicioasă vor necesita suplimentarea parenterală cu vitamina B_{12} pe termen lung. Eradicarea *H. pylori* nu este recomandată în mod obișnuit, cu excepția prezenței BU sau a unui limfom MALT de grad redus.

Diverse forme de gastrită

Gastrita limfocitară este caracterizată histologic prin infiltrarea intensă a epiteliului de suprafață cu limfocite. Procesul infiltrativ este în primul rând localizat în special în corpul stomacului și constă în celule T mature și plasmacite. Etiologia acestei forme de gastrită cronică este necunoscută. A fost descrisă la pacienții cu boală celiacă, dar factorul comun de asociere a acestor două entități, dacă există, este necunoscut. Nu sunt simptome specifice care să sugereze gastrita limfocitară. La anumiți pacienți s-au constatat pliuri îngroșate la endoscopie. Aceste pliuri sunt adesea acoperite de noduli mici, care conțin o depresie centrală sau eroziune; această formă a bolii este numită *gastrită varioliformă*. *H. pylori* nu joacă probabil niciun rol semnificativ în gastrita limfocitară. Terapia cu glucocorticoizi sau cromoglicat de sodiu a obținut rezultate neclare.

Infiltratul eozinofilic important care implică orice strat al stomacului (mucoasa, musculara propria și seroasa) este caracteristic *gastritei eozinofilice*. Persoanele afectate vor avea de multe ori eozinofilie circulantă cu manifestare clinică

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

de alergie sistemică. Implicarea poate varia de la boli gastrice izolate la gastroenterita eozinofilică difuză. Implicarea antrală predomină, cu pliuri edematoase proeminente observate la endoscopie. Aceste pliuri antrale proeminente pot duce la obstrucție pilorică. Pacienții pot prezenta disconfort epigastric, greață și vărsături. Tratamentul cu glucocorticoizi a avut succes.

Mai multe tulburări sistemice pot fi asociate cu *gastrita granulomatoasă*. Implicarea gastrică a fost observată în boala Crohn. Implicarea poate varia de la infiltrate granulomatoase, observate doar la biopsie gastrică la ulcerații directe și formarea de stricturi. Boala Crohn gastrică apare, de obicei, în prezența bolilor intestinului subțire. Mai multe procese infecțioase rare pot duce la gastrita granulomatoasă, inclusiv histoplasmoză, candidoză, sifilis și tuberculoză. Alte cauze neobișnuite ale acestei forme de gastrită includ sarcoidoza, gastrita granulomatoasă idiopatică și granuloamele eozinofilice care implică stomacul. Stabilirea agentului etiologic specific în această formă de gastrită poate fi dificilă, uneori necesită endoscopie cu biopsie repetată și citologie. Ocazional, o biopsie pe grosime completă, obținută chirurgical, poate fi necesară pentru a exclude un neoplasm gastric.

BOALA MÉNÉTRIER

Boala Ménétrier este o entitate rară caracterizată prin pliuri mucoase gastrice mari, sinuoase. Diagnosticul diferențial al pliurilor gastrice mari include ZES, tumori maligne, etiologii infecțioase (CMV, histoplasmoză, sifilis) și afecțiuni infiltrative precum sarcoidoza. În boala Ménétrier, pliurile mucoase cele mai proeminente sunt adesea în corpul și fundusul gastric. Histologic, se constată hiperplazia foveolară masivă (hiperplazie de suprafață și a celulelor mucoase glandulare), care înlocuiește cele mai multe dintre celulele principale și parietale. Această hiperplazie produce pliuri proeminente observabile. Orificiile de deschidere ale glandele gastrice sunt alungite și pot deveni extrem de sinuoase. Deși lamina propria poate conține un infiltrat inflamator cronic ușor, boala Ménétrier nu este considerată o formă de gastrită. Etiologia acestei imagini clinice neobișnuite este necunoscută. Excesul de factori de creștere, cum ar fi TGF-α, poate fi implicat în acest proces.

Durerile epigastrice, uneori însoțite de greață, vărsături, anorexie și pierdere în greutate, sunt semnele și simptomele pacienților cu boala Ménétrier. Pot să apară sângerări gastrointestinale oculte, dar hemoragia evidentă este neobișnuită și, atunci când este prezentă, este cauzată de eroziunile mucoasei superficiale. Dintre pacienți, 20–100% (în funcție de timpul de prezentare) dezvoltă o gastropatie de pierdere a proteinelor însoțită de hipoalbuminemie și edem. Secreția de acid gastric este de obicei redusă sau absentă din cauza înlocuirii celulelor parietale. Pliurile gastrice mari sunt ușor detectabile fie radiografic (prânz baritat), fie prin metode endoscopice. Endoscopia cu biopsia mucoasei (și citologia) este necesară pentru a stabili diagnosticul și a exclude alte entități care se pot prezenta în mod similar. O biopsie nondiagnostic poate duce la o biopsie pe grosime completă, obținută chirurgical, pentru a exclude malignitatea.

TRATAMENT **Boala Ménétrier**

Terapia medicală cu medicamente anticolinergice, prostaglandine, IPP, prednison și antagoniști ai receptorilor H_2 au dat diferite rezultate. Anticolinergicele reduc pierderea de proteine. Pentru a înlocui pierderea de proteine, la pacienții cu hipoalbuminemie se recomandă o dietă bogată în proteine. Ulcerele trebuie să fie tratate cu o abordare standard. Boala severă cu pierderea persistentă și substanțială de proteine poate necesita gastrectomie totală. Gastrectomia subtotală este efectuată de unii; poate fi asociată cu o morbiditate și mortalitate mai mare ca urmare a dificultății de a obține o anastomoză dovedită și de lungă durată între țesuturile normale și hiperplazice.

MULȚUMIRI

Autorul confirmă contribuția la acest capitol a dr. Lawrence Friedman și a dr. Walter Peterson cu material din capitolul lor cu privire la acest subiect din a 14-a ediție a lucrării *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 15

TULBURĂRI DE ABSORBȚIE

Henry J. Binder

Tulburările absorbției constituie un spectru larg de afecțiuni cu multiple etiologii și manifestări clinice variate. Aproape toate aceste probleme clinice sunt asociate cu absorbția intestinală *diminuată* a uneia sau a mai multor substanțe nutritive și sunt adesea denumite *sindrom de malabsorbție*. Acest termen nu este unul ideal, deoarece reprezintă o stare fiziopatologică, nu oferă o explicație etiologică pentru problema de bază și nu ar trebui să fie considerat un diagnostic final adecvat. Singurele situații clinice în care absorbția este *crescută* sunt hemocromatoza și boala Wilson, în care absorbția de fier și, respectiv, de cupru este crescută.

Cele mai multe sindroame de malabsorbție, dar nu toate, sunt asociate cu *steatoreea*, o creștere a excreției de grăsime în scaun, de > 6% din aportul alimentar de grăsimi. Unele tulburări de malabsorbție nu sunt asociate cu steatoreea: deficitul primar de lactază, absența congenitală a lactazei (dizaharidază) la nivelul marginii în perie a intestinului subțire, este asociat cu „malabsorbția" lactozei, iar anemia pernicioasă este asociată cu o scădere semnificativă a absorbției intestinale a cobalaminei (vitamina B_{12}), din cauza absenței factorului intrinsec din celulele parietale gastrice, necesar pentru absorbția de cobalamină.

Tulburările de absorbție trebuie să fie incluse în diagnosticul diferențial al diareii (Cap. 6). În primul rând, diareea este frecvent asociată cu și/sau este o consecință a absorbției diminuate a unuia sau a mai multor nutrimente din dietă. Diareea poate fi secundară fie procesului intestinal responsabil pentru steatoree, fie steatoreei în sine. Astfel, boala celiacă (discutată în continuare) este asociată atât cu modificări morfologice extinse în mucoasa intestinului subțire, cât și cu o absorbție redusă a mai multor substanțe nutritive dietetice; în contrast, diareea din steatoree este rezultatul efectului acizilor grași dietetici neabsorbiți asupra transportului intestinal (de obicei, în colon) al ionilor. De exemplu, acidul oleic și acidul ricinoleic (un acid gras hidroxilat bacterian care este, de asemenea, ingredientul activ din uleiul de ricin, un laxativ utilizat pe scară largă) induce secreția ionilor de Cl colonici activi, cel mai probabil secundar creșterii Ca intracelular. În plus, diareea în sine poate duce la steatoree ușoară (< 11 g grăsime excretată la un aport dietetic de grăsimi de 100 g). În al doilea rând, cei mai mulți pacienți vor preciza faptul că au diaree, nu că au malabsorbție de grăsime. În al treilea rând, multe tulburări intestinale care au diareea ca simptom proeminent (de exemplu, colita ulcerativă, diareea călătorului, secundară unei enterotoxine produsă de *Escherichia coli*) nu au neapărat o absorbție diminuată a vreunui factor nutritiv dietetic.

Diareea ca *simptom* (de exemplu, atunci când este utilizată de către pacienți pentru a descrie modelul lor de golire a intestinelor) poate fi o scădere a consistenței scaunului, o creștere a volumului scaunului, o creștere a numărului de scaune sau orice combinație a acestor trei modificări. În schimb, diareea ca *semn* este o creștere cantitativă a apei în scaun sau în greutatea de > 200-225 mL sau grame pe 24 de ore, atunci când se consumă o dietă de tip occidental. Persoanele consumatoare de diete cu un conținut de fibre mai ridicat pot în mod normal să aibă o greutate a scaunului de până la 400 g/24 de ore. Astfel, medicul trebuie să clarifice exact la ce se referă un pacient prin diaree. Aproximativ 10% dintre pacienții menționați la gastroenterologi pentru o evaluare ulterioară a unei diarei inexplicabile nu prezintă o creștere a apei în scaun la analiza cantitativă. Astfel de pacienți pot avea goliri intestinale mici, frecvente, oarecum haotice, cu urgență de scaun, care este un indicator al proctitei, dar nu au o creștere a greutății sau a volumului scaunului.

De asemenea, este important să se stabilească dacă diareea este secundară diminuării absorbției unuia sau a mai multor nutrimente dietetice, spre deosebire de diareea cauzată de secreția hidroelectrolitică intestinală mică și/sau mare. Primul tip a fost adesea numit *diaree osmotică*, în timp ce al doilea a fost menționat ca *diaree secretorie*. Din păcate, atât elementele secretorii, cât și osmotice pot fi prezente simultan în aceeași tulburare; astfel, această distincție nu este întotdeauna clară. Cu toate acestea, două studii – determinarea electroliților în scaun și observarea efectului pe care îl are postul asupra defecației – pot ajuta în a face această distincție.

Scanned with OKEN Scanner

Demonstrarea efectului postului prelungit (> 24 de ore) asupra defecației poate fi foarte eficientă în a sugera faptul că un *nutriment alimentar* este responsabil pentru diareea unei persoane. O diaree secretorie asociată cu diareea călătorului indusă de o enterotoxină nu ar fi afectată de postul prelungit, deoarece stimularea lichidului intestinal indusă de enterotoxină și secreția electroliților nu este afectată de consumul de alimente. În schimb, diareea secundară malabsorbției lactozei în deficitul de lactază primar ar înceta, fără îndoială, în timpul unui post prelungit. Astfel, o scădere substanțială a volumului de materii fecale în timpul postului, în timpul unei colectări cantitative de scaun pe cel puțin 24 de ore, reprezintă o dovadă prezumtivă că diareea este legată de sindromul de malabsorbție al unui nutriment dietetic. Persistența producției de scaun în timpul postului indică faptul că diareea este probabil secretorie și cauza diareii nu este un nutriment dietetic. Fie un factor secretagog luminal (de exemplu, enterotoxina *E. coli*), fie unul circulant (de exemplu, peptidul intestinal vasoactiv) ar putea fi responsabil pentru diareea persistentă a pacientului, nealterată în timpul unui post prelungit. Efectele observate ale postului pot fi comparate și corelate cu electroliții din scaun și determinările de osmolalitate.

Măsurarea electroliților și a osmolalității din scaun necesită compararea concentrațiilor de Na^+ și K^+ din scaun, determinate în scaunul lichid, cu osmolalitatea scaunului pentru a determina prezența sau absența unui așa-numit gap osmotic în scaun. Se utilizează următoarea formulă:

$$2 \times ([Na^+] \text{ în scaun} + [K^+] \text{ în scaun}) \leq \text{osmolalitatea scaunului.}$$

Concentrațiile de cationi sunt dublate, pentru a estima concentrațiile de anioni în scaun. Un gap osmotic semnificativ sugerează prezența în apa din scaun a unei substanțe (sau a mai multor substanțe), altele decât anionii Na/K, care este probabil responsabilă pentru diareea pacientului. Inițial, osmolalitatea scaunului a fost măsurată, dar este aproape invariabil mai mare decât necesarul de 290-300 mosmol/kg H_2O, reflectând degradarea bacteriană a carbohidraților neabsorbiți, fie imediat înainte de defecare, fie în borcanul pentru scaun, în așteptarea analizei chimice, chiar și atunci când scaunul este refrigerat. Ca urmare, osmolalitatea scaunului ar fi presupusă ca fiind 300 mosmol/kg H_2O. Un scaun cu osmolalitate scăzută (< 290 mosmol/kg H_2O) reflectă adăugarea fie a urinei diluate, fie a apei, indicând fie colectarea urinei și a scaunului împreună, fie așa-numita diaree falsă (factitială), o formă de sindrom Munchausen. Când diferența calculată este > 50, este prezent un gap osmotic, sugerând faptul că diareea este cauzată de un nutriment dietetic neabsorbit, de exemplu, un acid gras și/sau un carbohidrat. Când această diferență este < 25, se presupune că nu un factor nutritiv este responsabil pentru diaree. Deoarece elementele atât ale diareii osmotice (de exemplu, sindromul de malabsorbție a unui nutriment alimentar), cât și ale diareii secretorii pot fi prezente, această distincție, uneori, este mai puțin clară la patul bolnavului decât atunci când este utilizat ca un exemplu de predare. În mod ideal, prezența unui gap osmotic va fi asociată cu o scădere semnificativă a producției de materii fecale în timpul postului prelungit, în timp ce absența unui gap osmotic va fi probabilă la un individ a cărui producție de materii fecale nu a fost redusă substanțial în timpul unei perioade de repaus alimentar.

DIGESTIA ȘI ABSORBȚIA SUBSTANȚELOR NUTRITIVE

Lungimea intestinului subțire și a colonului este de aproximativ 300 cm și, respectiv, 80 cm. Cu toate acestea, suprafața efectivă funcțională este de aproximativ 600 de ori mai mare decât cea a unui tub gol, ca urmare a prezenței pliurilor, a vilozităților (în intestinul subțire) și a microvilozităților. Suprafața funcțională a intestinului subțire este oarecum mai mare decât cea a unui teren de tenis la dublu. În plus față de digestia și absorbția nutrimentelor, epiteliul intestinal are multe alte funcții:

1. *Barieră și apărare imunitară*. Intestinul este expus unui număr mare de antigene potențiale și microorganisme enterice și invazive, și este extrem de eficient în a împiedica intrarea tuturor acestor agenți. De asemenea, mucoasa intestinală sintetizează și secretă IgA secretorie.
2. *Absorbția și secreția fluidelor și a electroliților*. Intestinul absoarbe circa 7-8 L de lichid pe zi, cuprinzând aportul alimentar de fluide (1-2 L/zi) și fluid salivar, gastric, pancreatic, biliar și intestinal (6-7 L/zi). Mai mulți stimuli, în special bacterii și enterotoxine bacteriene, induc secreția de fluide și electroliți, care poate duce la diaree (Cap. 23).
3. *Sinteza și secreția mai multor proteine*. Mucoasa intestinală este un loc important pentru producerea de proteine, inclusiv apolipoproteine.
4. *Producerea unor amine bioactive și peptide*. Intestinul este unul dintre cele mai mari organe endocrine din organism și produce mai multe amine (de exemplu, 5-hidroxitriptofan) și peptide, care servesc ca mediatori paracrini și hormonali ai funcției intestinale.

Intestinul subțire și intestinul gros sunt distincte anatomic (vilozitățile sunt prezente în intestinul subțire, dar sunt absente în colon) și funcțional (digestia și absorbția nutrimentelor au loc în intestinul subțire, dar nu și în colon). Nicio caracteristică anatomică precisă nu separă duodenul, jejunul, ileonul, cu toate că anumite nutrimente sunt absorbite exclusiv în anumite zone ale intestinului subțire. Cu toate acestea, celulele viloase din intestinul subțire (și celulele epiteliale de suprafață la nivelul colonului) și celulele criptice au caracteristici anatomice și funcționale distincte. Celulele epiteliale intestinale sunt reînnoite încontinuu, cu celule epiteliale noi, proliferante, la baza criptei, migrând în

48–72 de ore către vârful vilozităților (sau suprafața colonului), unde sunt celule epiteliale bine dezvoltate, cu funcție digestivă și absorbantă. Această rată mare de transformare a celulelor explică soluționarea relativ rapidă a diareii și a altor efecte secundare ale tractului digestiv în timpul chimioterapiei, deoarece sunt produse noi celule, care nu sunt expuse acestor agenți toxici. La fel de importantă este paradigma separării funcțiilor celulelor viloase/de suprafață și a celulelor criptice: enzime digestive hidrolitice sunt prezente în principal la nivelul marginii în perie a celulelor epiteliale viloase. Funcțiile de absorbție și secretorii sunt, de asemenea, separate, celulele viloase/de suprafață, în principal, dar nu exclusiv, fiind locul unde se produce absorbția, în timp ce funcția secretorie este prezentă atât în criptele intestinului subțire, cât și în cele ale intestinului gros.

Nutrimentele, mineralele și vitaminele sunt absorbite printr-unul sau mai multe mecanisme active de transport. Mecanismele de transport active sunt dependente de energie și mediate de proteinele de transport prin membrană. Aceste procese vor duce la mișcarea *netă* a unei substanțe împotriva sau în absența unui gradient de concentrație electrochimică. Absorbția intestinală a aminoacizilor și a monozaharidelor, de exemplu, glucoza, este, de asemenea, o formă specializată de transport activ – *transport activ secundar*. Deplasarea acestor nutrimente transportate activ împotriva unui gradient de concentrație este dependentă de Na^+ și se datorează gradientului de Na^+ peste membrana apicală. Gradientul de Na^+ este menținut de Na^+, K^+-adenozin trifosfatază (ATPaza), așa-numita pompă de Na^+ localizată pe membrana bazolaterală, care scoate în afară Na^+ și menține [Na] intracelular scăzut precum și gradientul de Na^+ în interiorul membranei apicale. Ca urmare, absorbția glucozei active și a Na^+ stimulată de glucoză necesită atât proteina membranară de transport apical, SGLT1, cât și Na^+, K^+-ATPaza bazolaterală. În plus față de faptul că absorbția de glucoză este Na^+-dependentă, glucoza stimulează, de asemenea, absorbția Na^+ și a fluidelor, care reprezintă baza fiziologică a terapiei de rehidratare orală pentru tratamentul diareii (Cap. 6).

Mecanismele de absorbție și secreție a lichidului intestinal și a electroliților sunt discutate în Cap. 6.

Deși celulele epiteliale intestinale sunt mediatori esențiali ai absorbției și ai fluxului de ioni și de apă, cele mai multe tipuri de celule din lamina propria (de exemplu, celule mastocitare, macrofage, miofibroblaști) și sistemul nervos enteric interacționează cu epiteliul pentru a reglementa funcția celulelor mucoasei. Funcția intestinului este rezultatul răspunsurilor integrate și al interacțiunilor dintre celulele epiteliale intestinale și musculatura intestinală.

CIRCUITUL ENTEROHEPATIC AL ACIZILOR BILIARI

Acizii biliari nu sunt prezenți în dietă, dar sunt sintetizați în ficat, printr-o serie de etape enzimatice care includ, de asemenea, catabolismul colesterolului. Într-adevăr, întreruperea circuitului enterohepatic al acizilor biliari poate reduce nivelul seric de colesterol cu 10% înainte ca o stare nouă de echilibru să fie stabilită.

Acizii biliari sunt fie primari, fie secundari: acizii biliari primari sunt sintetizați în ficat din colesterol și acizii biliari secundari sunt sintetizați din acizii biliari primari, în intestin, prin enzimele bacteriene colonice. Cei doi acizi biliari primari la om sunt acidul colic și acidul chenodeoxicolic; cei doi acizi biliari secundari cei mai abundenți sunt acidul dezoxicolic și acidul litocolic. Aproximativ 500 mg de acizi biliari sunt sintetizați în ficat zilnic, conjugați fie la taurină, fie la glicină, pentru a forma acizi biliari tauroconjugați sau glicoconjugați și secretați în duoden prin bilă. Funcțiile principale ale acizilor biliari sunt: (1) să promoveze fluxul biliar, (2) să solubilizeze colesterolul și fosfolipidele în vezicula biliară prin formarea miceliilor mixte și (3) să sporească digestia și absorbția alimentelor lipidice prin formarea de micelii mixte în intestinul subțire proximal.

Acizii biliari sunt în primul rând absorbiți de un proces activ, Na^+-dependent, care se află exclusiv în ileon, deși acizii biliari pot fi, de asemenea, absorbiți într-o măsură mai mică de procese de transport mediate non-purtătoare, în jejun, ileon și colon. Acizii biliari conjugați care intră în colon sunt deconjugați de enzimele bacteriene colonice în acizi biliari neconjugați și sunt rapid absorbiți prin difuzie neionică. Enzimele bacteriene colonice dehidroxilează, de asemenea, acizii biliari în acizi biliari secundari.

Acizii biliari absorbiți din intestin revin în ficat prin vena portă unde sunt secretați din nou (**Fig. 15-1**). Sinteza acizilor biliari este în mare parte autoreglată de 7α-hidroxilază, enzima inițială în degradarea colesterolului. Scăderea cantității de acizi biliari care se întorc în ficat de la intestin este asociată cu o creștere a sintezei acizilor biliari/catabolismului colesterolului, care ajută la menținerea nivelului acidului biliar relativ constant. Cu toate acestea, capacitatea de a crește sinteza acizilor biliari este limitată la aproximativ de două până la de două ori și jumătate (vezi mai jos). Cantitatea de acizi biliari este de aproximativ 4 g și este circulată prin circuitul enterohepatic aproximativ de două ori în timpul fiecărei mese sau de șase până la opt ori în cursul unei perioade de 24 de ore. O cantitate relativ mică de acizi biliari nu este absorbită și se excretă în scaun zilnic; această pierdere prin fecale este compensată prin sinteza acizilor biliari hepatici.

Defectele în oricare dintre etapele circuitului enterohepatic al acizilor biliari poate duce la o scădere a concentrației duodenale a acizilor biliari conjugați și, ca urmare, la steatoree. Astfel, steatoreea poate fi cauzată de anomalii în sinteza și excreția acizilor biliari, de starea lor fizică în lumenul intestinal și de reabsorbție (**Tabelul 15-1**).

Sinteza

Scăderea sintezei de acizi biliari și steatoreea au fost demonstrate în bolile hepatice cronice, dar steatoreea nu este adesea o componentă majoră a bolii acestor pacienți.

Scanned with OKEN Scanner

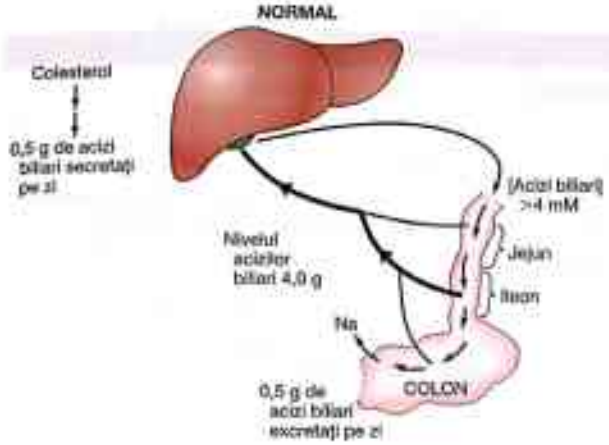


FIGURA 15-1
Reprezentarea schematică a circuitului enterohepatic al acizilor biliari. Sinteza acizilor biliari este catabolismul colesterolului și se produce în ficat. Acizii biliari sunt secretați în bilă și sunt stocați în vezicula biliară între mese și pe timp de noapte. Alimentele din duoden induc eliberarea de colecistochinină, un stimul puternic pentru contracția veziculei biliare, ce duce la intrarea de acid biliar în duoden. Acizii biliari sunt în principal absorbiți printr-un proces de transport Na-dependent, care se află doar în ileon. O cantitate relativ mică de acizi biliari (circa 500 mg) nu este absorbită într-o perioadă de 24 de ore și se pierde prin scaun. Pierderile de acizi biliari prin fecale sunt însoțite de sinteza acizilor biliari. Cantitatea totală de acizi biliari din organism este de aproximativ 4 g și este circulată de două ori în timpul fiecărei mese sau de șase până la opt ori în 24 de ore.

Secreția

Deși secreția de acizi biliari poate fi redusă sau absentă în obstrucția biliară, steatoreea este rareori o problemă medicală semnificativă la acești pacienți. În schimb, ciroza biliară primară reprezintă un defect în excreția canaliculară de anioni organici, inclusiv acizi biliari și, nu de puține ori, este asociată cu steatoreea și consecințele sale, de exemplu, boala osoasă cronică. Astfel, osteopenia/osteomalacia și alte anomalii osoase cronice, adesea prezente la pacienții cu ciroză biliară primară și cu alte sindroame colestatice, sunt secundare steatoreei, care apoi duce la malabsorbția de calciu și vitamină D, precum și la efectele colestazei (de exemplu, acizi biliari și citokine inflamatorii).

TABEL 15-1
DEFECTE ÎN CIRCUITUL ENTEROHEPATIC AL ACIZILOR BILIARI

PROCES	DEFECT FIZIOPATOLOGIC	EXEMPLU DE BOALĂ
Sinteză	Funcție hepatică scăzută	Ciroză
Secreție biliară	Funcție canaliculară alterată	Ciroză biliară primară
Menținerea acizilor biliari conjugați	Suprainfecție bacteriană	Diverticuloză jejunală
Reabsorbție	Funcție ileală anormală	Boala lui Crohn

Menținerea acizilor biliari conjugați

În sindroamele de suprainfecție bacteriană asociate cu diaree, steatoree și anemie macrocitară, un tip colonic de floră bacteriană crește în intestinul subțire. Steatoreea este în primul rând un rezultat al scăderii acizilor biliari conjugați, secundar deconjugării lor de către bacteriile de tip colonic. Două explicații complementare justifică deprecierea rezultată a formării de micelii: (1) acizii biliari neconjugați sunt absorbiți rapid în jejun prin difuzie neionică, rezultând o concentrație redusă de acizi biliari duodenali, și (2) concentrația micelară critică (CMC) a acizilor biliari neconjugați este mai mare decât cea a acizilor biliari conjugați și, prin urmare, acizii biliari neconjugați sunt mai puțin eficienți decât acizii biliari conjugați în formarea miceliilor.

Reabsorbția

Disfuncția ileonului cauzată fie de boala lui Crohn, fie de o rezecție chirurgicală, duce la o scădere a reabsorbției acizilor biliari în ileon și la o creștere în furnizarea de acizi biliari la nivelul intestinului gros. Consecințele clinice rezultate – diaree cu sau fără steatoree – sunt determinate

TABEL 15-2
COMPARAȚIE ÎNTRE DIAREEA CU ACIZI BILIARI ȘI CEA CU ACIZI GRAȘI

	DIAREE CU ACIZI BILIARI	DIAREE CU ACIZI GRAȘI
Extinderea bolii ileale	Limitată	Vastă
Absorbția ileală a acizilor biliari	Redusă	Redusă
Excreția în fecale a acizilor biliari	Sporită	Sporită
Pierderea de acizi biliari prin fecale, compensată de sinteza hepatică	Da	Nu
Cantitatea totală de acizi biliari	Normală	Redusă
Acizi biliari intraduodenali	Normali	Reduși
Steatoree	Absentă sau moderată	> 20 g
Răspunsul la colestiramină	Da	Nu
Răspunsul la o dietă săracă în grăsimi	Nu	Da

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 15-3

COMPARAȚIA DIFERITELOR TIPURI DE ACIZI GRAȘI

	CATENĂ LUNGĂ	CATENĂ MEDIE	CATENĂ SCURTĂ
Lungimea catenei de carbon	> 12	8-12	< 8
Prezenți în dietă	În cantități mari	În cantități mici	Nu
Origine	În dietă, ca trigliceride	Doar în cantități mici în dietă, ca trigliceride	Degradare bacteriană în colon a carbohidraților neabsorbiți în acizi grași
Locul principal de absorbție	Intestinul subțire	Intestinul subțire	Colon
Necesită lipoliză pancreatică	Da	Nu	Nu
Necesită formarea micelilor	Da	Nu	Nu
Prezența în scaun	Minimă	Nu	Substanțială

de gradul de disfuncție ileală și de răspunsul circulației enterohepatice la pierderile de acizi biliari (Tabel 15-2).

Pacienții cu boală ileală limitată sau rezecție vor avea de multe ori diaree, dar nu steatoree. Diareea, urmare a acizilor biliari în colon stimulând secreția activă Cl, a fost numită *diaree indusă de acizii biliari* sau enteropatie coleretică și răspunde prompt la colestiramină, o rășină de legare a anionilor. Astfel de pacienți nu dezvoltă steatoree, deoarece sinteza hepatică a acizilor biliari crește pentru a compensa rata pierderilor prin fecale a acestora, determinînd întreținerea atât a cantității totale de acizi biliari, cât și a concentrațiilor intraduodenale de acizi biliari. În contrast, pacienții cu grad mai mare de boli ileale și/sau rezecție vor avea adesea diaree și steatoree care nu răspund la colestiramină. În această situație, boala ileală este de asemenea asociată cu cantități crescute de acizi biliari care intră în colon; cu toate acestea, sinteza hepatică nu mai poate crește suficient pentru a menține constantă cantitatea totală de acizi biliari. Ca o consecință, concentrația intraduodenală a acizilor biliari este, de asemenea, redusă la mai puțin decât CMC, ducând la afectarea formării micelilor și la steatoree. Această a doua situație este adesea numită *diaree indusă de acizi grași*. Colestiramina poate să nu fie eficientă (și poate chiar crește diareea prin diminuarea în continuare a concentrației de acizi biliari intraduodenali); cu toate acestea, o dieta săracă în grăsimi, pentru a reduce acizii grași care intră în colon, poate fi eficace. Două caracteristici clinice, lungimea ileonului excizat și gradul de steatoree, pot prezice dacă un pacient va răspunde la colestiramină. Din păcate, acești predictori sunt imperfecți și o probă terapeutică de colestiramină este adesea necesară, pentru a se stabili dacă un pacient va beneficia de colestiramină. Tabelul 15-2 prezintă caracteristicile diareii induse de acizi biliari (disfuncție ileală mică) și ale diareii induse de acizi grași (disfuncție ileală mare).

LIPIDELE

Steatoreea este cauzată de unul sau mai multe defecte în digestia și absorbția grăsimilor alimentare. Aportul mediu de grăsimi alimentare este de aproximativ 120-150 g/zi (în SUA) și absorbția de grăsime este liniară cu aportul dietetic de grăsime. Încărcarea totală cu grăsime a intestinului subțire este considerabil mai mare, deoarece cantități substanțiale de lipide sunt secretate în bilă în fiecare zi. (Circulația enterohepatică a acizilor biliari a fost prezentată mai sus.) Grăsimile sunt formate din trei tipuri de acizi grași: acizi grași cu catenă lungă (LCFA), acizi grași cu catenă medie (MCFA) și acizi grași cu catenă scurtă (SCFA) (Tabelul 15-3). Grăsimile alimentare sunt compuse exclusiv din trigliceride cu lanț lung (LCT), adică glicerol, care este legat via ester cu trei LCFA. În timp ce majoritatea LCFA dietetice au lungimi ale catenei de carbon de 16 sau 18, acizii grași având lungimea catenei de carbon >12 sunt metabolizați în același mod; acizii grași saturați și nesaturați sunt manipulați identic.

Asimilarea de lipide dietetice necesită trei procese integrate: (1) o fază intraluminală sau digestivă, (2) o fază

TABEL 15-4

DEFECTE ALE DIGESTIEI ȘI ABSORBȚIEI DE LIPIDE ÎN STEATOREE

FAZĂ: PROCES	DEFECT FIZIOPATOLOGIC	EXEMPLU BOALĂ
Digestiv		
Formarea lipolizei	Scade secreția lipazei	Pancreatită cronică
Formarea micelilor	Scad acizii biliari intraduodenali	Vezi Tabelul 15-1
Absorbție		
Preluarea mucoasă și reesterificarea	Disfuncția mucoasei	Boala celiacă
Postabsorbție		
Formarea chilomicronilor	Absența betalipoproteinelor	Abetalipoproteinemia
Livrare din intestin	Limfatice anormale	Limfangiectazia intestinală

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

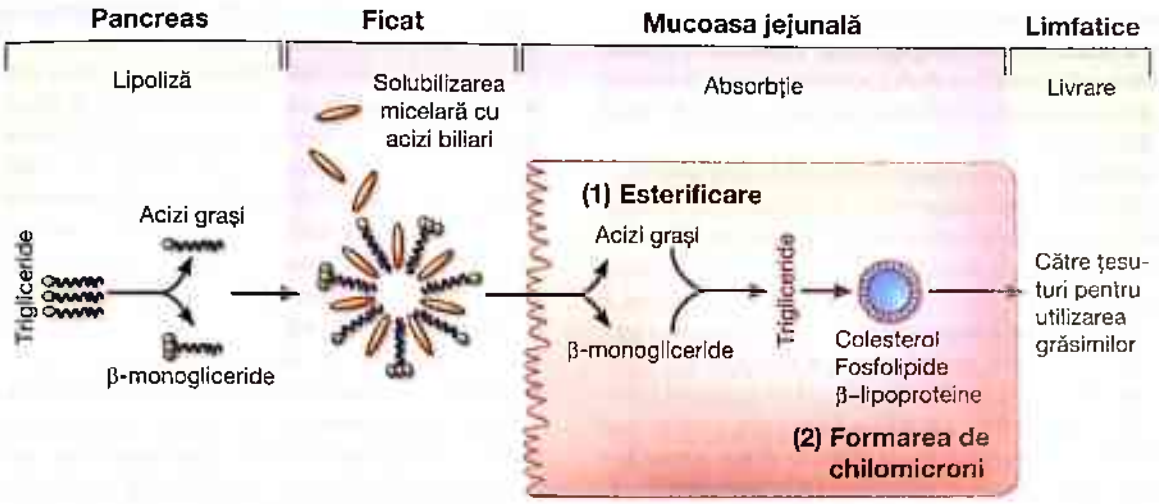


FIGURA 15-2

Reprezentarea schematică a digestiei şi a absorbţiei lipidelor. Lipidele din dietă sunt sub formă de trigliceride cu lanţ lung (LCT). Procesul global poate fi împărţit în: (1) faza digestivă, care include atât lipoliza, cât şi formarea micelii-lor, necesitând lipază pancreatică şi acizi biliari conjugaţi, în duoden, (2) faza de absorbţie pentru absorbţia şi reesterificarea mucoasă şi (3) faza postabsorbţie care include formarea chilomicronilor şi ieşirea din celula epitelială intestinală prin limfă. *(Prin amabilitatea şi cu permisiunea dr. John M. Dietschy.)*

mucoasă sau absorbantă şi (3) de livrare sau fază postabsorbţie. O anomalie în orice loc din acest proces poate provoca steatoree (**Tabelul 15-4**). De aceea, este esenţial ca orice pacient cu steatoree să fie evaluat pentru a identifica defectul fiziologic specific în digestia-absorbţia lipidelor, deoarece terapia va fi determinată de cauza specifică a steatoreei.

Faza digestivă are două componente, *lipoliza* şi *formarea micelilor*. Deşi alimentele lipidice sunt sub formă de LCT, mucoasa intestinală nu absoarbe trigliceride; acestea trebuie să fie mai întâi hidrolizate (**Fig. 15-2**). Primul pas în digestia lipidelor este formarea emulsiilor de lipide fin dispersate, care se realizează prin masticaţie şi contracţii gastrice. Lipoliza, hidroliza trigliceridelor la acizi graşi liberi, monogliceride şi glicerol prin lipază, este iniţiată în stomac de lipazele linguale şi gastrice care necesită un pH optim, de 4,5-6,0. Aproximativ 20-30% din lipoliza totală se produce în stomac. Lipoliza este finalizată în duoden şi jejun de lipaza pancreatică, ce este inactivată la un pH < 7,0. Lipoliza pancreatică este mult îmbunătăţită prin prezenţa unei a doua enzime pancreatice, colipaza, care facilitează circulaţia lipazei spre trigliceride.

Lipoliza alterată poate duce la steatoree şi poate apărea în prezenţa insuficienţei pancreatice, din cauza pancreatitei cronice la adulţi sau a fibrozei chistice la copii şi adolescenţi. Lipoliza normală poate fi menţinută cu aproximativ 5% din secreţia maximă a lipazei pancreatice; astfel, steatoreea este o manifestare tardivă a acestor tulburări. O reducere a pH-ului intraduodenal determină, de asemenea, alterarea lipolizei, deoarece lipaza pancreatică este dezactivată la pH < 7. Astfel, circa 15% dintre pacienţii cu gastrinom (Cap. 14), cu creşteri substanţiale a secreţiei de acid gastric din producţia ectopică de gastrină (de obicei, de la un adenom de celule insulite) au diaree, iar unii vor avea steatoree, considerată secundară inactivării acizilor din lipaza pancreatică). În mod similar, pacienţii cu pancreatită cronică (care au o secreţie redusă de lipază) au adesea o scădere a secreţiei de bicarbonat pancreatic, ceea ce va duce, de asemenea, la o scădere a pH-ului intraduodenal şi la dezactivarea lipazei pancreatice endogene sau a lipazei administrate în scopuri terapeutice.

Suprapus peste membrana microvilozităţilor din intestinul subţire este aşa-numitul strat de apă imobil, o fază apoasă relativ stagnantă, care trebuie traversată de produsele de lipoliză, care sunt în principal insolubile în apă. Miceliile mixte solubile în apă furnizează un mecanism pentru produsele insolubile în apă ale lipolizei pentru a ajunge la membrana plasmatică luminală a celulelor epiteliale viloase, locul pentru absorbţia lipidelor. Miceliile mixte sunt agregate moleculare formate din acizi graşi, monogliceride, fosfolipide, colesterol şi acizi biliari conjugaţi. Miceliile mixte se formează când concentraţia acizilor biliari conjugaţi este mai mare decât CMC, care diferă în cei câţiva acizi biliari prezenţi în lumenul intestinului subţire. Acizii biliari conjugaţi, sintetizaţi în ficat şi excretaţi în duoden, prin bilă, sunt reglaţi de circulaţia enterohepatică (a se vedea mai sus). Steatoreea poate rezulta din mişcarea alterată a acizilor graşi din întregul strat fluid, apos, neagitat, în două situaţii: (1) o creştere a grosimii relative a stratului de apă neagitat, care apare în sindroamele de suprainfecţie bacteriană (discutată în cele ce urmează) secundară stazei funcţionale (de

exemplu, sclerodermia) și (2) o scădere a concentrației duodenale a acizilor biliari conjugați sub CMC, ceea ce alterează formarea micelilor. Astfel, steatoreea poate fi cauzată de unul sau mai multe defecte în circulația enterohepatică a acizilor biliari.

Absorbția și reesterificarea constituie *faza de absorbție* a procesului de digestie-absorbție a lipidelor. Deși difuziunea pasivă a fost considerată responsabilă, un proces mediat de transport poate mijloci aportul de acizi grași și monogliceride. Indiferent de procesul de absorbție, acizii grași și monogliceridele sunt reesterificate printr-o serie de etape enzimatice în reticulul endoplasmatic, pentru a forma trigliceride, forma în care lipidele ies din celula epitelială intestinală. Absorbția alterată a lipidelor ca urmare a inflamației mucoaselor (de exemplu, boala celiacă) și/sau a rezecției intestinale poate conduce, de asemenea, la steatoree.

Trigliceridele reesterificate necesită formarea de *chilomicroni* care să permită ieșirea lor din celula epitelială din intestinul subțire și livrarea lor spre ficat prin intermediul limfei. Chilomicronii sunt compuși din β-lipoproteine și conțin trigliceride, colesterol, esteri de colesterol și fosfolipide și intră în limfă, nu în vena portă. Defecte în *faza postabsorbtivă* a digestiei-absorbției lipidelor pot duce, de asemenea, la steatoree, dar aceste tulburări sunt mai puțin frecvente. Abetalipoproteinemia sau acantocitoza este o afecțiune rară de afectare a sintezei lipoproteinelor asociată cu eritrocite anormale (acantocite), probleme neurologice și steatoree. Lipoliza, formarea micelilor și absorbția lipidelor sunt normale la pacienții cu abetalipoproteinemie, dar trigliceridele reesterificate nu pot ieși din celula epitelială, din cauza imposibilității de a produce chilomicroni. Biopsia postprandială a intestinului subțire la acești pacienți rari prezintă celulele epiteliale încărcate cu lipide în intestinul subțire, celule care devin perfect normale în aparență, ca urmare a unui post de 72-96 de ore. În mod similar, anomalii ale limfei intestinale (de exemplu, limfangiectazia intestinală) pot fi, de asemenea, asociate cu steatoree, precum și cu pierderea de proteine (discutate în cele ce urmează). Steatoreea poate rezulta din defecte la oricare dintre cele câteva etape ale procesului de digestie-absorbție a lipidelor.

Mecanismul de digestie-absorbție a lipidelor, subliniat anterior, se limitează la lipidele *alimentare* care sunt aproape exclusiv sub formă de LCT (Tabelul 15-3). Trigliceridele cu lanț mediu (MCT), compuse din acizi grași cu lungimea lanțului de carbon de 8-12, sunt prezente în cantități mari în uleiul de cocos și sunt folosite ca un supliment nutrițional. MCT pot fi digerate și absorbite pe o cale diferită față de LCT și, la un moment dat, stabilite ca un tratament important al steatoreei de aproape toate etiologiile. Din păcate, efectele lor terapeutice au fost mai puține decât era de așteptat, deoarece utilizarea lor nu este adesea asociată cu o creștere a greutății corporale, din motive care nu sunt complet înțelese.

MCT, spre deosebire de LCT, nu necesită lipoliză pancreatică, deoarece trigliceridele pot fi absorbite intacte de celula epitelială intestinală. Mai mult, formarea de micelii nu este necesară pentru absorbția MCT sau a acizilor grași cu lanț mediu, dacă este hidrolizată prin lipază pancreatică. MCT sunt absorbite mai eficient decât LCT pentru următoarele motive: (1) rata de absorbție a MCT este mai mare decât cea a acizilor grași cu catenă lungă, (2) acizii grași cu lanț mediu ce urmează absorbției nu sunt reesterificați, (3) în urma absorbției, MCT sunt hidrolizate în acizi grași cu lanț mediu, (4) MCT nu necesită formarea de chilomicroni pentru ieșirea lor din celulele epiteliale intestinale și (5) traseul lor de ieșire este prin vena portă și nu prin intermediul limfei. Astfel, absorbția MCT este mai mare decât cea a LCT în insuficiența pancreatică, afecțiuni cu concentrații intraduodenale de acizi biliari reduse, boli ale mucoasei intestinului subțire, abetalipoproteinemia și limfangiectazia intestinală.

SCFA nu sunt lipide din dietă, dar sunt sintetizate de enzime bacteriene colonice din carbohidrați neabsorbiți și sunt anionii cu cea mai mare concentrație din scaun (între 80 și 130 mM). SCFA prezente în scaun sunt în primul rând acetat, propionat și butirat, al căror lanț de carbon are lungimi de 2, 3 și, respectiv, 4. Butiratul este nutrimentul principal pentru celulele epiteliale ale colonului, iar lipsa lui poate fi asociată cu una sau mai multe colitide. SCFA conservă calorii și carbohidrați, deoarece carbohidrații neabsorbiți complet în intestinul subțire nu vor fi absorbiți în intestinul gros, atât din cauza absenței dizaharidazelor, cât și a SGLT1, proteina de transport care mediază absorbția monozaharidelor. În contrast, SCFA sunt absorbite rapid și stimulează Na-Cl în colon și absorbția fluidelor. Majoritatea diareilor non-*Clostridium difficile* asociate cu antibiotic sunt cauzate de suprimarea antibioticelor microbiotei colonului, rezultând o scădere a producției SCFA. Deoarece *C. difficile* reprezintă aproximativ 15-20% dintre toate diareile asociate cu antibiotice, o reducere relativă a producției colonice de SCFA este probabil cauza celor mai frecvente situații de diaree asociată cu antibiotice.

Manifestările clinice ale steatoreei sunt o consecință atât a tulburării de bază, responsabile pentru dezvoltarea steatoreei, cât și a steatoreei în sine. În funcție de gradul de steatoree și nivelul de aport alimentar, malabsorbția semnificativă de grăsime poate duce la pierderea în greutate. Steatoreea în sine poate fi responsabilă pentru diaree; dacă nu a fost identificată cauza primară a steatoreei, o dietă săracă în grăsimi poate ameliora adesea diareea prin scăderea excreției de grăsimi în fecale. Steatoreea este frecvent asociată cu deficiența de vitamine solubile în grăsimi, ceea ce va necesita înlocuirea cu preparate solubile în apă ale acestor vitamine.

Tulburările de absorbție pot fi, de asemenea, asociate cu sindromul de malabsorbție al altor elemente nutritive dietetice, cel mai adesea carbohidrați, cu sau fără o scădere în digestia și absorbția lipidelor din alimente. De aceea, cunoașterea mecanismului de digestie și absorbție a carbohidraților, a proteinelor, a unor minerale și vitamine este utilă în evaluarea pacienților cu absorbție intestinală alterată a nutrimentelor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CARBOHIDRAȚII

Carbohidrații din dietă sunt prezenți sub formă de amidon, dizaharide (zaharoză și lactoză) și glucoză. Carbohidrații sunt absorbiți numai în intestinul subțire și numai sub formă de monozaharide. Prin urmare, înainte de absorbția acestora, amidonul și dizaharidele trebuie mai întâi să fie transformate de amilaza pancreatică și dizaharidazele din marginea în perie intestinală în monozaharide. Absorbția monozaharidelor are loc printr-un proces Na-dependent mediat de proteina de transport SGLT1 din marginea în perie.

Malabsorbția lactozei este singura tulburare de absorbție a carbohidraților importantă din punct de vedere clinic. Lactoza, dizaharida din lapte, sub acțiunea lactazei din marginea în perie, se transformă în cele două monozaharide constitutive ale sale, glucoza și galactoza. Lactaza este prezentă la aproape toate speciile în perioada postnatală, dar apoi dispare în tot regnul animal, cu excepția oamenilor. Activitatea lactazei persistă la multe persoane pe tot parcursul vieții. Există două tipuri diferite de deficit de lactază – primar și secundar. În *deficitul de lactază primar* se observă scăderea sau absența, determinată genetic, a lactazei, în timp ce absorbția și enzimele din marginea în perie intestinală sunt normale. La unii indivizi necaucazieni, deficitul de lactază primar este comun la vârsta adultă. În **Tabelul 15-5** este prezentată incidența deficitului de lactază primar în mai multe grupuri etnice. Albii nord-europeni și nord-americani sunt singurele grupuri care mențin activitatea lactazei în intestinul subțire de-a lungul vieții de adult. Persistența lactazei este o anomalie din cauza unui defect în reglarea maturizării ei. În schimb, *deficitul de lactază secundar* apare în asociere cu boala mucoasei intestinului subțire, cu anomalii atât în structura, cât și în funcția altor enzime din marginea în perie și a proceselor de transport. Deficitul de lactază secundar este adesea văzut în boala celiacă.

TABEL 15-5

DEFICIT DE LACTAZĂ PRIMAR ÎN DIFERITE GRUPURI ETNICE DE ADULȚI

GRUP ETNIC	PREVALENȚA DEFICITULUI DE LACTAZĂ, %
Nord-european	5-15
Mediteraneean	60-85
Negri africani	85-100
Negri americani	45-80
Albi americani	10-25
Americani nativi	50-95
Americani mexicani	40-75
Asiatici	90-100

Sursă: După F. J. Simons: *Am J Dig Dis* 23:963, 1978.

Deoarece digestia lactozei este limitată de viteză comparativ cu absorbția glucozei/galactozei, deficitul de lactază este asociat cu malabsorbția semnificativă de lactoză. Unele persoane cu sindrom de malabsorbție a lactozei dezvoltă simptome cum ar fi diareea, dureri abdominale, crampe și/sau flatus. Cele mai multe persoane cu deficit de lactază primar nu prezintă simptome. Deoarece intoleranța la lactoză poate fi asociată cu simptome ce sugerează sindromul de colon iritabil, persistența unor astfel de simptome la o persoană cu intoleranță la lactoză în timpul unei diete stricte fără lactoză, ar sugera faptul că simptomele pacientului sunt legate de sindromul de colon iritabil.

Dezvoltarea simptomelor de intoleranță la lactoză este legată de mai mulți factori:

1. *Cantitatea de lactoză din dietă.*
2. *Viteza de golire a stomacului.* Simptomele sunt mult mai probabile atunci când golirea stomacului este rapidă, decât atunci când golirea gastrică este mai lentă. De aceea, este mult mai probabil că laptele degresat va fi asociat cu simptome de intoleranță la lactoză, în comparație cu laptele integral, deoarece rata de golire a stomacului după administrarea de lapte degresat este mai rapidă. În mod similar, diareea observată după gastrectomie subtotală este adesea un rezultat al intoleranței la lactoză, deoarece golirea gastrică este accelerată la pacienții cu un gastrojejunostomie.
3. *Timp scurt de tranzit intestinal.* Deși intestinul subțire și intestinul gros contribuie la dezvoltarea simptomelor, multe dintre simptomele de deficit de lactază sunt legate de interacțiunea dintre bacteriile din colon și lactoza neabsorbită. Tranzitul intestinal mai rapid în intestinul subțire face simptomele mai probabile.
4. *Compensarea colonică prin producerea de SCFA din lactoza neabsorbită.* Nivelurile reduse de microflora a colonului, care pot să apară după utilizarea de antibiotic, vor fi, de asemenea, asociate cu accentuarea simptomelor în urma ingestiei lactozei, mai ales la o persoană cu deficit de lactază.

Malabsorbția glucozei-galactozei sau malabsorbția monozaharidelor poate fi, de asemenea, asociată cu diaree din cauza absenței congenitale a SGLT1. Diareea este prezentă atunci când persoanele cu această tulburare ingerează carbohidrați care conțin monozaharide transportate în mod activ (de exemplu, glucoză, galactoză), dar nu monozaharide care nu sunt transportate în mod activ (de exemplu, fructoză). Fructoza este absorbită de proteina de transport din marginea în perie GLUT 5, un proces de difuziune facilitată care nu este Na-dependent și este diferit de SGLT1. În contrast, unele persoane dezvoltă diaree ca urmare a consumului unor cantități mari de sorbitol, un zahăr folosit în bomboanele pentru diabetici; sorbitolul este absorbit doar foarte puțin din cauza absenței unui mecanism de transport intestinal de absorbție pentru sorbitol.

Proteinele sunt prezente în produsele alimentare aproape exclusiv ca polipeptide şi necesită hidroliză extinsă pentru a se transforma în di- şi tripeptide şi aminoacizi înainte de absorbţie. Proteoliza are loc atât în stomac, cât şi în intestinul subţire; aceasta este mediată de pepsina secretată ca pepsinogen de către celulele gastrice principale şi tripsinogen şi alte peptidaze din celule acinare pancreatice. Aceste proenzime, pepsinogen şi tripsinogen, trebuie să fie activate la pepsină (de pepsină în prezenţa unui pH < 5) şi la tripsină (de enterokinaza din marginea în perie şi ulterior de tripsină). Proteinele sunt absorbite de sisteme de transport separate pentru di- şi tripeptide şi pentru diferite tipuri de aminoacizi, de exemplu, neutri şi dibazici. Modificările în digestia şi absorbţia proteinelor sau a aminoacizilor sunt rareori observate clinic, chiar şi în prezenţa unei inflamaţii extinse a mucoasei intestinului subţire. Cu toate acestea, trei boli genetice rare implică procesul de digestie-absorbţie de proteine. (1) *Deficitul de enterokinază* este cauzat de absenţa enzimei din marginea în perie care converteşte proenzima tripsinogen în tripsină şi este asociat cu diaree, retard de creştere şi lipoproteinemie. (2) *Sindromul Hartnup*, un defect în transportul de aminoacizi neutri, se caracterizează printr-o erupţie asemănătoare pelagrei şi simptome neuropsihice. (3) *Cistinuria*, un defect în transportul aminoacizilor dibazici, este asociată cu calculi renali şi pancreatită cronică.

ABORDAREA PACIENTULUI **Malabsorbţia**

Indiciile oferite de anamneză, simptome şi observaţiile preliminare iniţiale sunt necesare pentru a limita studiile extensive, prost concentrate şi costisitoare, de laborator şi imagistice. De exemplu, un clinician care evaluează un pacient cu simptome sugestive de malabsorbţie, cu antecedente recente de rezecţie a intestinului subţire pentru ischemie mezenterică, ar trebui să orienteze evaluarea iniţială aproape în mod exclusiv, pentru a defini dacă sindromul de intestin scurt ar putea explica întregul tablou clinic. În mod similar, dezvoltarea unui model de scaun ce sugerează steatoreea la un pacient cu abuz de alcool de lungă durată şi pancreatită cronică ar trebui să conducă la evaluarea funcţiei exocrine pancreatice.

Tabloul clasic al malabsorbţiei este rar văzut astăzi în cele mai multe părţi ale Statelor Unite. În consecinţă, bolile cu malabsorbţie trebuie suspectate mai degrabă la persoanele cu simptome şi semne mai puţin severe şi cu dovezi subtile de absorbţie modificată a unui singur nutriment decât la cele cu o dovadă evidentă de malabsorbţie a mai multor nutrimentelor.

Deşi diareea poate fi cauzată de modificări ale mişcării fluidelor şi a electroliţilor în intestin, fie cel subţire, fie cel gros, nutrimentele dietetice sunt absorbite aproape exclusiv în intestinul subţire. Prin urmare, diminuarea demonstrată a absorbţiei unui factor nutritiv furnizează dovezi fără echivoc ale bolii intestinului subţire, deşi disfuncţia colonului poate fi, de asemenea, prezentă (de exemplu, boala Crohn poate implica atât intestinul subţire, cât şi intestinul gros). Absorbţia nutrimentelor dietetice poate fi segmentară sau difuză de-a lungul intestinului subţire şi este specifică localizării. Astfel, de exemplu, calciul, fierul, acidul folic sunt absorbite în mod exclusiv prin procese de transport activ în intestinul subţire proximal, în special în duoden; în schimb, mecanismele active de transport pentru cobalamină şi acizi biliari sunt prezente doar în ileon. Prin urmare, la o persoană care, cu ani în urmă, a avut o rezecţie intestinală ale cărei detalii nu sunt disponibile în prezent, o prezentare cu dovezi de sindrom de malabsorbţie de calciu, acid folic şi/sau fier, dar fără deficit de cobalamină ar sugera probabil că duodenul şi jejunul proximal, dar nu ileonul, au fost rezecate.

Unele substanţe nutritive, de exemplu, glucoza, aminoacizii şi lipidele sunt absorbite în tot intestinul subţire, deşi rata de absorbţie a acestora este mai mare în segmentele proximale decât în cele distale. Cu toate acestea, ca urmare a rezecţiei segmentare a intestinului subţire, porţiunile rămase sunt supuse atât „adaptării" morfologice, cât şi funcţionale, pentru a creşte absorbţia. O astfel de adaptare este secundară în raport cu prezenţa nutrimentelor luminale şi a stimulilor hormonali şi nu poate fi completă timp de mai multe luni de la rezecţie. Adaptarea este esenţială pentru supravieţuire la persoanele care au fost supuse rezecţiei masive a intestinului subţire şi/sau a colonului.

Stabilirea prezenţei steatoreei şi identificarea cauzei sale specifice sunt adesea destul de dificile. „Standardul de aur" rămâne determinarea cantitativă a grăsimii din scaun. Sub aspect practic, colectările de scaun sunt invariabil dificile şi de multe ori incomplete, deoarece nimeni nu vrea să se ocupe de materiile fecale. Un test calitativ – coloraţia Sudan III – a fost mult timp disponibil pentru a stabili prezenţa unui nivel crescut de grăsimi în scaun. Acest test este rapid şi ieftin, dar, ca test calitativ, nu stabileşte gradul de malabsorbţie a grăsimilor şi este cel mai bine folosit ca un studiu preliminar de screening. Multe dintre testele de sânge, de respiraţie şi izotopice care au fost dezvoltate (1) nu măsoară în mod direct absorbţia de grăsimi, (2) au o sensibilitate excelentă atunci când steatoreea este evidentă şi gravă, dar au o sensibilitate scăzută atunci când steatoreea este uşoară (de exemplu, chimotripsină în scaun, elastaza, care pot distinge etiologiile potenţial pancreatice de cele nepancreatice ale steatoreei) sau (3) nu au supravieţuit trecerii de la laboratorul de cercetare la aplicaţia comercială.

În ciuda acestei situaţii, utilizarea unor studii de laborator de rutină (de exemplu, hemoleucograma, timpul de protrombină, determinarea proteinelor serice, fosfataza alcalină) poate sugera prezenţa epuizării alimentare nutritive, în special fier, acid folic, cobalamina şi vitaminele D şi K. Studii suplimentare includ măsurarea carotenului

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

seric, a colesterolului, a albuminei, a fierului, a acidului folic și a nivelurilor de cobalamină. Nivelul carotenului seric poate fi, de asemenea, scăzut în cazul în care pacientul are un aport alimentar redus de legume cu frunze.

Dacă se suspectează steatoreea și/sau absorbția alterată a altor elemente nutritive, anamneza, observațiile clinice și testele de laborator pot ajuta la detectarea deficienței unui nutriment, în special a vitaminelor liposolubile A, D, E și K. Astfel, dovezile de boli osoase metabolice cu fosfatază alcalină crescută și/sau niveluri reduse de calciu seric ar sugera malabsorbția vitaminei D. Un deficit de vitamină K ar fi sugerat de un timp de protrombină crescut la o persoană fără boală de ficat, care nu a luat anticoagulante. Anemia macrocitară implică evaluarea pentru sindromul de malabsorbție de acid folic sau cobalamină. Prezența anemiei prin deficit de fier în absența hemoragiilor oculte din tractul gastrointestinal fie la un bărbat, fie la o femeie fără menstruație implică evaluarea malabsorbției de fier și excluderea bolii celiace, deoarece fierul este absorbit exclusiv în intestinul subțire proximal.

Uneori, este totuși necesară colectarea de materii fecale pe perioadă determinată (72 de ore), cantitativă, de preferință pe o dietă definită, pentru a determina conținutul de grăsimi din scaun și pentru a stabili prezența steatoreei. Prezența steatoreei necesită apoi o evaluare suplimentară pentru a stabili procesul (ele) fiziopatologic(e) responsabil(e) pentru defectul în digestia-absorbția lipidelor dietetice (Tabelul 15-4). Alte studii includ testul Schilling, testul la D-xiloză, biopsia mucoasei duodenale, examenul radiologic al intestinului subțire și teste ale funcției exocrine pancreatice.

TESTUL SCHILLING Acest test este efectuat pentru a determina cauza malabsorbției de cobalamină. Din păcate, testul Schilling nu a fost disponibil comercial în Statele Unite în ultimii ani. Deoarece înțelegerea fiziologiei și a fiziopatologiei absorbției de cobalamină este foarte valoroasă pentru a îmbunătăți înțelegerea persoanelor cu privire la aspecte ale funcției gastrice, pancreatice si ileale, o discuție despre testul Schilling este oferită în Cap. 16.

TESTUL URINAR CU D-XILOZĂ Testul urinar cu D-xiloză pentru absorbția de carbohidrați oferă o evaluare a funcției mucoasei intestinului subțire proximal. D-xiloza, o pentoză, este absorbită aproape exclusiv în intestinul subțire proximal. Testul cu D-xiloză se realizează de obicei cu ingestia a 25 g D-xiloză și colectând urină timp de 5 ore. Un test anormal (< 4,5 g excreție) reflectă în principal prezența bolii mucoasei duodenale/jejunale. Testul cu D-xiloză poate fi, de asemenea, anormal la pacienții cu sindrom de ansă oarbă (ca o consecință în primul rând a mucoasei intestinale anormale) și, ca un studiu fals pozitiv, la pacienții cu colecții mari de lichid în spațiul al treilea (adică ascită, fluid pleural). Ușurința obținerii unei biopsii de mucoasă a intestinului subțire prin endoscopie și rata fals-negativă a testului cu D-xiloză au condus la utilizarea sa diminuată. Când se suspectează boala mucoasei intestinului subțire, trebuie efectuată o biopsie de mucoasă.

EXAMENUL RADIOLOGIC Examenul radiologic al intestinului subțire, folosind bariu pentru contrast (o imagine sau serii ale intestinului subțire), poate furniza informații importante în evaluarea pacientului cu malabsorbție presupusă sau suspectată. Aceste examinări sunt cel mai adesea realizate în asociere cu examinarea esofagului, a stomacului și a bulbului duodenal; pacientului îi este administrat bariu insuficient pentru a permite o examinare adecvată a mucoasei intestinului subțire, mai ales a ileonului. Ca urmare, mulți radiologi modifică procedura unui examen al intestinului subțire cu bariu de contrast, efectuând fie o serie pentru intestinul subțire, în care o cantitate mare de bariu este administrată p.o., fără o examinare concomitentă a esofagului și a stomacului, fie enterocliză, în care este introdusă o cantitate mare de bariu în duoden printr-un tub plasat fluoroscopic. În plus, multe dintre caracteristicile de diagnostic inițial descrise de radiologi pentru a indica prezența bolii intestinului subțire (de exemplu, floculare, segmentare) sunt rareori evidențiate cu suspensiile de bariu curente. Cu toate acestea, în mâini pricepute, examenul baritat al intestinului subțire poate genera informații importante. De exemplu, în boala mucoasă extensivă, dilatarea intestinului poate fi văzută cu diluție de bariu din secreția crescută de lichid intestinal (**Fig. 15-3**). Un examen baritat normal nu exclude posibilitatea de boală a intestinului subțire. Cu toate acestea, o serie de imagini ale intestinului subțire rămân un examen util pentru a căuta anomalii anatomice, cum ar fi stricturi și fistule (ca în boala Crohn) sau sindromul de ansă oarbă (de exemplu, mai mulți diverticuli jejunali) și pentru a defini gradul de rezecție chirurgicală anterioară. Alte teste de imagistică pentru a evalua integritatea morfologiei intestinului subțire sunt CT-enterocliza și RMN-enterocliza, în timp ce endoscopia cu capsulă și enteroscopia cu balon dublu sunt alte ajutoare utile în evaluarea diagnostică a patologiei intestinului subțire.

BIOPSIA MUCOASEI INTESTINULUI SUBȚIRE O biopsie a mucoasei intestinului subțire este esențială în evaluarea unui pacient cu steatoree documentată sau diaree cronică (cu durata > 3 săptămâni) (Cap. 6). Disponibilitatea echipamentului endoscopic de a examina stomacul și duodenul a condus la utilizarea sa aproape uniformă ca metodă preferată pentru a obține un material histologic din mucoasa intestinului subțire proximal. Indicațiile primare pentru biopsia intestinului subțire sunt: (1) evaluarea unui pacient fie cu steatoree documentată ori suspectată, fie cu diaree cronică și (2) anomalii difuze sau focale ale intestinului subțire definite pe un examen seriat al intestinului subțire. Leziunile

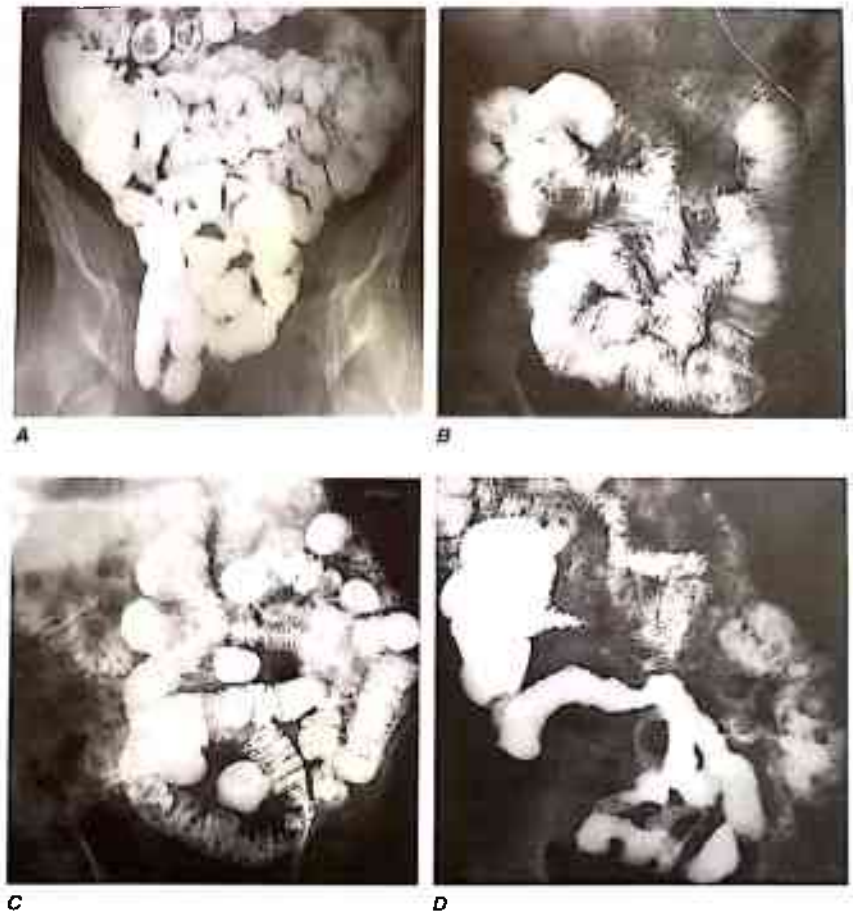


FIGURA 15-3
Examinări radiologice baritate ale intestinului subțire. *A.* Aspect normal. ***B.*** Boala celiacă. ***C.*** Diverticuloza jejunală. ***D.*** Boala Chron. (Prin amabilitatea dr. Morton Burrell, Yale University; cu permisiune.)

observate la biopsia intestinului subțire pot fi clasificate în trei categorii diferite (**Tabelul 15-6**):

1. *Leziuni difuze, specifice.* Relativ puține boli asociate cu absorbția alterată a nutrimentelor au anomalii histopatologice specifice la biopsia mucoasei intestinului subțire și sunt mai puțin frecvente. Boala Whipple este caracterizată prin prezența periodică de macrofage-PAS pozitive (acid periodic Schiff) în lamina propria, în timp ce bacilii care sunt de asemenea prezenți pot necesita examinare electronomicroscopică pentru identificare (**Fig. 15-4**). *Abetalipoproteinemia* se caracterizează printr-un aspect normal al mucoasei, cu excepția prezenței celulelor absorbante mucoase care conțin lipide postprandial și dispar după o perioadă prelungită fie fără grăsimi, fie de post. *Deficiența de imunoglobuline* este asociată cu o varietate de constatări histopatologice pe biopsia mucoasei intestinului subțire. Trăsătura caracteristică este absența sau reducerea substanțială a numărului de celule plasmatice în lamina propria; arhitectura mucoasei poate fi perfect normală sau aplatizată (adică atrofie viloasă). Deoarece pacienții cu deficit de imunoglobuline sunt deseori infestați cu *Giardia lamblia*, trofozoiții de *Giardia* pot fi, de asemenea, evidențiați în biopsie.
2. *Leziuni specifice, neuniforme.* Anumite boli se caracterizează printr-o mucoasă intestinală anormală, cu o distribuție neuniformă. Ca urmare, biopsiile obținute aleatoriu sau în absența anomaliilor vizualizate endoscopic pot să nu dezvăluie caracteristicile de diagnosticare. Uneori, *limfomul intestinal* poate fi diagnosticat pe baza biopsiei mucoasei prin identificarea celulelor de limfom malign în lamina propria și submucoasă. Prezența limfaticelor dilatate în submucoasă și uneori în lamina propria indică *limfangiectazie* asociată cu hipoproteinemie secundară pierderii de proteine în intestin. *Gastroenterita eozinofilică* include un grup heterogen de tulburări cu un spectru de prezentări și simptome asociate cu infiltrat eozinofilic al laminei propria, cu sau fără eozinofilie periferică. Natura neuniformă a infiltratului, precum și

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 15-6

BOLI CARE POT FI DIAGNOSTICATE PRIN BIOPSII ALE MUCOASEI INTESTINULUI SUBȚIRE

LEZIUNI	CONSTATĂRI PATOLOGICE
Difuză, specifică	
Boala Whipple	Lamina proprie cu macrofage care conțin material PAS+
Agamaglobulinemia	Fără celule plasmatice, vilozități fie normale, fie absente („mucoasă aplatizată")
Abetalipoproteinemia	Vilozități normale; celule epiteliale vacuolate, cu grăsime postprandială
Neuniformă, specifică	
Limfom intestinal	Celule maligne în lamina proprie și în submucoasă
Limfangiectazie intestinală	Limfatice dilatate, vilozități unite
Gastroenterită eozinofilică	Infiltrare eozinofilică a laminei proprii și a mucoasei
Amiloidoză	Depozite de amiloid
Boala Crohn	Granuloame necazeificate
Infecție cu unul sau mai multe microorganisme (vezi text)	Microorganisme specifice
Mastocitoza	Infiltrarea cu mastocite a laminei proprii
Difuză, nespecifică	
Boala celiacă	Vilozități scurte sau absente, infiltrat mononuclear, lezarea celulelor epiteliale, hipertrofia criptelor
Sprue tropical	Asemănătoare cu boala celiacă
Supradezvoltarea bacteriană	Zone neuniforme de leziune a vilozităților, infiltrare cu limfocite
Deficiența de folat	Vilozități scurte, scăderea mitozei în cripte, megalocitoză
Deficiența de vitamina B_{12}	Asemănătoare cu deficiența de folațit
Enterita de radiație	Asemănătoare cu deficiența de folat
Sindrom Zollinger-Ellison	Ulcerații ale mucoaselor și eroziuni produse de acid
Malnutriția protein-calorică	Atrofie a vilozităților, proliferare bacteriană secundară
Enterita indusă de medicamente	Histologie variabilă

Abrevieri: PAS+, acid periodic Schiff pozitiv.

prezența sa în submucoasă duce de multe ori la o lipsă de constatări histopatologice pe biopsia mucoasei. Deoarece implicarea duodenului în boala lui Crohn este, de asemenea, submucoasă și nu neapărat continuă, biopsiile mucoasei nu sunt abordarea cea mai directă a diagnosticului de *boală Crohn* duodenală (Cap. 17). Depunerea de amiloid poate fi identificată prin colorație cu roșu de Congo la unii pacienți cu *amiloidoză* ce implică duodenul.

3. Pe biopsiile intestinului subțire pot fi identificate mai multe microorganisme, stabilind un diagnostic corect. Uneori, se face o mică biopsie pentru a stabili diagnosticul de infecție, de exemplu, boala Whipple sau giardioza. În cele mai multe alte cazuri, infecția este evidențiată întâmplător, în timpul de prelucrare a evaluării unei diarei sau a altor simptome abdominale. Multe dintre aceste infecții apar la pacienții imunocompromiși cu diaree și includ *Cryptosporidium, Isospora belli, Microsporidia, Cyclospora, Toxoplasma,* citomegalovirus, adenovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare* și *G. lamblia*. La pacienții imunocompromiși, atunci când microorganisme ca *Aspergillus, Candida, Cryptococcus* sau *Histoplasma* sunt văzute pe biopsia duodenală, prezența lor reflectă, în general, o infecție sistemică. În afară de boala Whipple și infecții la gazde imunocompromise, biopsia intestinului subțire este rareori folosită ca principal mod de a diagnostica infecția. Chiar și giardioza este mai ușor diagnosticată cu studii ale aspiratului duodenal și/sau antigen în scaun, decât prin biopsie duodenală.
4. *Leziuni difuze, nespecifice. Boala celiacă* se prezintă cu un aspect caracteristic al mucoasei pe biopsia mucoasei duodenale/ jejunale proximale, care *nu* este diagnostic pentru această afecțiune. Diagnosticul de boală celiacă este stabilit pe baza răspunsului clinic, histologic și imunologic la o dietă fără gluten. *Sprue tropical* se asociază cu rezultate histologice similare cu cele din boala celiacă după o expunere tropicală sau subtropicală, dar nu răspunde la restricția de gluten; de cele mai multe ori, simptomele se ameliorează cu administrarea de antibiotice și acid folic.

Pacienții cu steatoree necesită evaluarea *funcției exocrine pancreatice*, care este adesea anormală în pancreatita cronică. Testul la secretină în care se colectează secreții pancreatice prin intubare duodenală, în urma administrării intravenoase de secretină, este singurul test care măsoară în mod direct funcția pancreatică exocrină, dar este disponibil doar în câteva centre specializate. Endoscopia furnizează o evaluare excelentă a anatomiei canalului pancreatic, dar nu evaluează funcția exocrină (Cap. 47).

În **Tabelul 15-7** sunt prezentate rezultatele testului la D-xiloză, ale testului Schilling și ale biopsiei mucoasei intestinului subțire la pacienții cu cinci cauze de steatoree diferite.

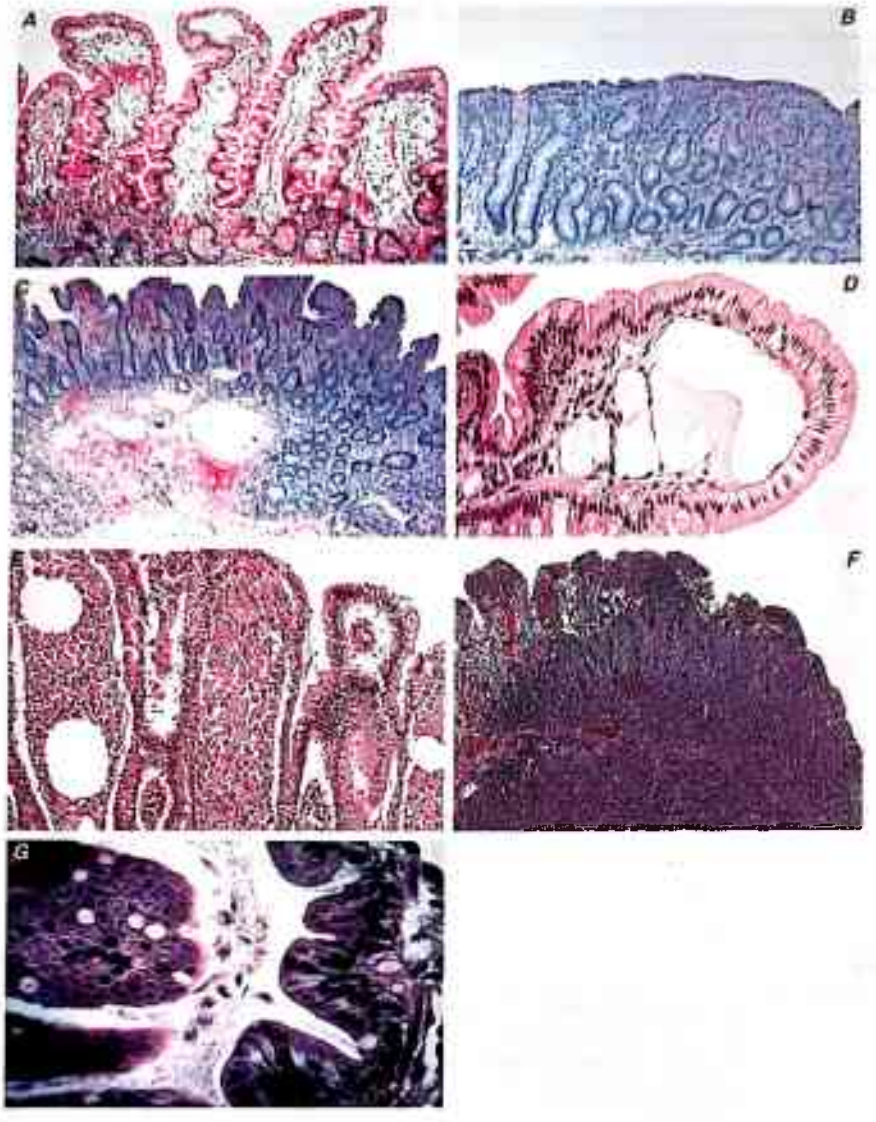


FIGURA 15-4
Biopsii ale mucoasei intestinului subțire. ***A.*** Individ normal. ***B.*** Boală celiacă netratată. ***C.*** Boală celiacă tratată. ***D.*** Limfangiectazie intestinală. ***E.*** Boala Whipple. ***F.*** Limfom. ***G.*** Giardioză. *(Prin amabilitatea dr. Marie Robert, Yale University, cu permisiune.)*

BOLI SPECIFICE

BOALA CELIACĂ

Boala celiacă este o cauză comună de malabsorbție a unuia sau a mai multor elemente nutritive. Deși inițial a fost considerată o boală a albilor, în special a celor de origine europeană, studiile recente au stabilit că boala celiacă este o boală comună cu manifestări variabile, cu o distribuție la nivel mondial, precum și cu o incidență estimată în Statele Unite de 1:113 persoane. Incidența sa a crescut în ultimii 50 de ani. Boala celiacă a avut mai multe alte denumiri, printre care sprue nontropical, sprue celiac, boala celiacă adultă și enteropatia sensibilă la gluten. Etiologia bolii celiace nu este cunoscută, dar factorii de mediu, imunologici și genetici sunt importanți. Boala celiacă este considerată o boala „aisberg", cu un număr mic de persoane având simptome clasice și manifestări legate de malabsorbția de nutrimente, iar istoria naturală este variată, cu debutul simptomelor la vârste cuprinse între primul an de viață și până la decada a opta. Un număr mult mai mare de pacienți au manifestări care nu sunt în mod evident legate de malabsorbția intestinală, de exemplu, anemie, osteopenie, infertilitate, simptome neurologice („boala celiacă atipică"), în timp ce un grup chiar mai mare este în esență asimptomatic, deși cu histopatologie și serologii anormale ale intestinului subțire (discutate în cele ce urmează) și este menționat ca având boala celiaca „silențioasă".

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 15-7

REZULTATELE TESTELOR DIAGNOSTICE ÎN DIFERITE CAUZE DE STEATOREE

	TESTUL LA D-XILOZĂ	TESTUL SCHILLING	BIOPSIA MUCOASEI DUODENALE
Pancreatită cronică	Normal	50% anormal; dacă este anormal, se normalizează cu enzime pancreatice	Normal
Sindrom de suprainfecție bacteriană	Normal sau doar ușor anormal	Adesea anormal; dacă este anormal, se normalizează după antibiotic	De obicei, normal
Boală ileală	Normal	Anormal	Normal
Boală celiacă	Scăzut	Normal	Anormal: probabil „aplatizată"
Limfangiectazie intestinală	Normal	Normal	Anormal: „limfatice dilatate"

Semnele distinctive ale bolii celiace sunt prezența unei biopsii anormale a intestinului subțire **(Fig. 15-4)** și răspunsul bolii – simptome și modificări histologice la biopsia intestinului subțire – la eliminarea glutenului din dietă. Modificările histologice au o distribuție intestinală a severității proximală-spre-distală, care reflectă probabil expunerea mucoasei intestinale la diferite cantități de gluten dietetic; simptomele nu sunt corelate în mod necesar cu modificările histologice, mai ales că mulți pacienți nou diagnosticați cu boală celiacă pot fi asimptomatici.

Simptomele bolii celiace pot apărea odată cu introducerea cerealelor în dieta unui copil, deși remisii spontane apar de multe ori în timpul celui de-al doilea deceniu de viață, care pot fi permanente sau urmate de reapariția simptomelor pe parcursul mai multor ani. Alternativ, simptomele bolii celiace pot apărea pentru prima dată la aproape orice vârstă, pe tot parcursul maturității. La mulți pacienți, apar remisii și exacerbări spontane frecvente. Simptomele variază de la sindromul de malabsorbție semnificativă a mai multor substanțe nutritive, cu diaree, steatoree, pierdere în greutate și consecințele epuizării nutrimentelor (de exemplu, anemie și boli osoase metabolice), până la absența oricăror simptome gastrointestinale, dar cu dovezi de epuizare a unui singur nutriment (adică deficit de fier sau deficit de acid folic, osteomalacie, edem prin pierdere de proteine). Rudele asimptomatice ale pacienților cu boală celiacă au fost identificate ca având această boală, fie prin biopsia intestinului subțire, fie prin studii serologice [de exemplu, anticorpi antiendomisiali, transglutaminază tisulară (tTG)]. Disponibilitatea acestor „serologii celiace" a dus la o creștere substanțială a diagnosticului de boală celiacă, iar diagnosticul apare acum în principal la pacienții fără simptome „clasice", dar cu prezentări atipice și subclinice.

Etiologie

Etiologia bolii celiace nu este cunoscută, dar factorii de mediu, imunologici și genetici par a contribui la această boală. Un factor *de mediu* este asocierea clară a bolii cu gliadina, o componentă a glutenului care este prezentă în grâu, orz și secară. Pe lângă rolul de restricție a glutenului în tratament, instilarea de gluten atât în rectul cu aspect normal, cât și în ileonul distal al pacienților cu boală celiacă determină modificări morfologice în termen de câteva ore.

O componentă *imunologică* în patogeneza bolii celiace este esențială și implică atât răspunsuri imune adaptive, cât și ereditare. Anticorpii serici IgA antigliadină, IgA antiendomisium și IgA anti-tTG sunt prezenți, dar nu se cunoaște dacă astfel de anticorpi sunt primari sau secundari lezării tisulare. Anticorpul antiendomisium are 90-95% sensibilitate și 90-95% specificitate; antigenul recunoscut de către anticorpul antiendomisium este tTG, ce dezaminează gliadina, care este prezentată la HLA-DQ2 sau HLA-DQ8 (discutate în cele ce urmează). Studiile anticorpilor sunt frecvent utilizate pentru identificarea pacienților cu boală celiacă; pacienții cu acești anticorpi ar trebui să fie supuși biopsiei duodenale. Acest autoanticorp nu a fost legat de un mecanism patogenetic responsabil pentru boala celiacă. Cu toate acestea, acest anticorp este util în stabilirea prevalenței reale a bolii celiace în populația generală. Un tratament de 4 săptămâni cu prednisolon la un pacient cu boală celiacă ce continuă să consume gluten va induce o remisie și va converti biopsia duodenală „aplatizată" anormală într-una mai normală. În plus, peptidele gliadinei interacționează cu celulele T specifice gliadinei, care mediază afectarea țesutului și induc eliberarea uneia sau mai multor cytokine (de exemplu, IFN-γ) determinând lezarea țesutului.

Factorii *genetici* sunt, de asemenea, implicați în boala celiacă. Incidența bolii celiace simptomatice variază pe scară largă în diferite grupuri de populație (ridicată la albi, redusă la negri și asiatici) și este de 10% la rudele de gradul întâi ale pacienților cu boală celiacă; cu toate acestea, studiile serologice furnizează dovezi clare că boala celiacă este prezentă în întreaga lume. În plus, toți pacienții cu boală celiacă exprimă alela HLA-DQ2 sau HLA-DQ8, deși doar o

minoritate de oameni care exprimă DQ2/DQ8 au boală celiacă. Absența DQ2/DQ8 exclude diagnosticul de boală celiacă.

Diagnostic

Este necesară o biopsie a intestinului subțire pentru a stabili diagnosticul de boală celiacă (**Fig. 15-4**). Biopsia trebuie efectuată la pacienții cu simptome și rezultatele de laborator sugestive de sindrom de malabsorbție și/sau deficit de nutrimente și cu un test pozitiv de anticorpi antiendomisium. Având în vedere că prezentarea bolii celiace este adesea subtilă, fără dovezi evidente de malabsorbție sau deficit de nutrimente, este important un prag relativ scăzut pentru a efectua o biopsie. Este mult mai prudent să se efectueze o biopsie decât să se obțină un alt test de absorbție intestinală, care nu poate exclude complet sau stabili acest diagnostic.

Diagnosticul de boală celiacă necesită prezența de modificări histologice caracteristice pe biopsia intestinului subțire, împreună cu un răspuns clinic și histologic prompt în urma instituirii unei diete fără gluten. Dacă studiile serologice au detectat prezența anticorpilor IgA antiendomisiali sau a anticorpilor anti-tTG, și ei ar trebui să dispară după ce s-a început o dietă fără gluten. Odată cu creșterea numărului de pacienți diagnosticați cu boala celiacă, ce au fost identificați în mare măsură prin studii serologice, spectrul de modificări histologice observate pe biopsia duodenală a crescut și include concluziile care nu sunt la fel de severe ca modificările clasice prezentate în Fig. 15-4. Schimbările clasice observate pe biopsia duodenală/jejunală sunt limitate la mucoasă și includ (1) o creștere a numărului de limfocite intraepiteliale, (2) lipsa sau înălțimea redusă a vilozităților, rezultând un aspect aplatizat, cu proliferarea crescută a celulelor criptice, care rezultă în hiperplazia criptică și pierderea structurii vilozităților, cu vilozități în consecință, dar nu mucoase, atrofie, (3) aspect prismatic și nuclee care nu mai sunt orientate bazal în celulele epiteliale de suprafață și (4) limfocite și plasmocite crescute în lamina propria (Fig. 15-4B). Deși aceste manifestări sunt caracteristice bolii celiace, ele nu sunt diagnostice, deoarece un aspect similar poate fi văzut și în sprue tropical, enterită eozinofilică și intoleranță la proteine din lapte la copii și, ocazional, în limfom, suprainfecție bacteriană, boala Crohn și gastrinom cu hipersecreție de acid. Cu toate acestea, prezența unui aspect histologic caracteristic, care revine la normal ca urmare a inițierii unei diete fără gluten, stabilește diagnosticul de boală celiacă (Fig. 15-4C). Readministrarea glutenului, cu sau fără o biopsie suplimentară a intestinului subțire, nu este necesară.

Eșecul restricției de gluten

Cea mai frecventă cauză de simptome persistente la un pacient care îndeplinește toate criteriile pentru diagnosticul de boală celiacă este aportul continuu de gluten. Glutenul este omniprezent și trebuie să se facă un efort semnificativ pentru a exclude tot glutenul din dietă. Utilizarea de orez în loc de făină de grâu este foarte utilă și mai multe grupuri de suport oferă ajutor important pentru pacienții cu boală celiacă și familiilor acestora. Mai mult de 90% dintre pacienții care au constatările caracteristice ale bolii celiace vor răspunde la restricția completă de gluten dietetic. Restul constituie un grup eterogen (a cărui condiție este adesea numită *boală celiacă refractară sau sprue refractar*), care include unii pacienți care: (1) răspund la restricții cu privire la alte proteine dietetice, de exemplu, soia, (2) răspund la glucocorticoizi, (3) sunt „temporary" (de exemplu, rezultatele clinice și morfologice dispar după câteva luni sau ani) sau (4) nu răspund la toate măsurile și au evoluție letală, cu sau fără complicații documentate ale bolii celiace, cum ar fi dezvoltarea de limfom cu celule T intestinale.

Mecanismul diareii

Diareea în boala celiacă are mai multe mecanisme patogenice. Diareea poate fi secundară (1) steatoreei, care este în primul rând un rezultat al schimbărilor în funcția mucoasei jejunale, (2) al deficitului de lactază secundar, o consecință a modificărilor funcției enzimatice jejunale a marginii în perie, (3) al sindromului de malabsorbție de acid biliar care determină secreția de lichid, indusă de acizii biliari în colon, în cazurile cu boală mai extinsă ce implică ileonul și (4) secreția de lichid endogenă care rezultă din hiperplazie criptică. Pacienții cu o implicare mai severă a bolii celiace pot obține o îmbunătățire temporară cu restricție la lactoză alimentară și grăsimi în așteptarea efectelor depline ale restricției totale de gluten, care este terapia primară.

Boli asociate

Boala celiacă este asociată cu dermatita herpetiformă (DH), deși asocierea nu a fost explicată. Pacienții cu DH au leziuni caracteristice papuloveziculare, care răspund la dapsonă. Aproape toți pacienții cu DH au modificări histologice în intestinul subțire, în concordanță cu boala celiacă, deși, de obicei, mult mai ușoare și mai puțin difuze în distribuție. Cei mai mulți pacienți cu DH au simptome gastrointestinale ușoare sau deloc. În schimb, relativ puțini pacienți cu boală celiacă au DH.

Boala celiacă este, de asemenea, asociată cu diabetul zaharat de tip 1, deficitul de IgA, sindromul Down și sindromul Turner. Importanța clinică a asocierii cu diabetul zaharat este faptul că, deși diareea apoasă severă fără dovezi de malabsorbție este cel mai adesea diagnosticată ca fiind diaree, trebuie luat în considerare testul de anticorpi antiendomisiali și/sau o biopsie a intestinului subțire pentru a exclude boala celiacă.

Complicații

Cea mai importantă complicație a bolii celiace este dezvoltarea cancerului. O incidență crescută a neoplasmelor atât

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

gastrointestinale, cât și non-gastrointestinale, precum și limfomul intestinal apare la pacienții cu boala celiacă. Din motive inexplicabile, apariția limfomului la pacienții cu boală celiacă este mai mare în Irlanda și în Marea Britanie decât în SUA. Posibilitatea de limfom trebuie luată în considerare de fiecare dată când un pacient cu boală celiacă se simte bine cu o dietă anterioară fără gluten și nu mai este receptiv la restricții de gluten sau un pacient care prezintă caracteristici clinice și histologice în concordanță cu boala celiacă, dar nu răspunde la o dietă fără gluten. Alte complicații ale bolii celiace includ dezvoltarea de ulcerații intestinale independent de limfom și așa-numitul sprue refractar (prezentat anterior) și sprue colagenos. În sprue colagenos, un strat de material asemănător colagenului este prezent sub membrana bazală; pacienții cu sprue colagenos nu răspund la o dietă fără gluten și de multe ori au un prognostic nefavorabil.

SPRUE TROPICAL

Sprue tropical este un sindrom nu prea bine înțeles, care afectează atât expatriații, cât și localnicii din anumite zone tropicale, dar nu toate, și se manifestă prin diaree cronică, steatoree, pierderea în greutate și deficiențele nutriționale, inclusiv de acid folic și cobalamină. Această boală afectează 5-10% din populație în unele zone tropicale.

Diareea cronică într-un mediu tropical este cel mai adesea cauzată de agenți infecțioși, inclusiv *G. lamblia, Yersinia enterocolitica, C. difficile, Cryptosporidium parvum* și *Cyclospora*. Sprue tropical nu ar trebui să fie văzut ca un posibil diagnostic, până când nu este exclusă prezența chisturilor și a trofozoiților în trei probe de scaun.

Infecțiile cronice ale tractului gastrointestinal și diareea la pacienții cu și fără SIDA sunt discutate în Cap. 23

Mucoasa intestinului subțire la persoanele care locuiesc în zone tropicale nu este identică cu cea a persoanelor care au domiciliul în zonele cu climă temperată. Biopsiile dezvăluie o modificare ușoară de arhitectură a vilozităților, cu o creștere modestă a celulelor mononucleare în lamina propria, care uneori poate fi la fel de gravă ca cea observată în boala celiacă. Aceste schimbări se observă atât la locuitorii nativi, cât și la expatriații care trăiesc în regiunile tropicale și sunt, de obicei, asociate cu scăderi ușoare ale funcției de absorbție, dar ele revin la „normal" atunci când un individ se mută sau revine într-o zonă temperată. Unele persoane au sugerat că schimbările observate în enteropatia tropicală și în sprue tropical reprezintă diferite capete ale spectrului unei singure entități, dar dovezi convingătoare care să susțină acest concept lipsesc.

Etiologie

Deoarece sprue tropical răspunde la antibiotice, consensul este că acesta poate fi cauzat de unul sau mai mulți agenți infecțioși. Cu toate acestea, etiologia și patogeneza din sprue tropical sunt incerte. În primul rând, apariția acestuia nu este distribuită uniform în toate zonele tropicale; mai degrabă, se constată în locații specifice, inclusiv sudul Indiei, Filipine și mai multe insule din Caraibe (de exemplu, Puerto Rico, Haiti), dar este rareori observată în Africa, Jamaica sau Asia de Sud. În al doilea rând, un individ nu va dezvolta simptome de sprue tropical mult timp după ce a părăsit o zonă endemică. Acesta este motivul pentru care termenul inițial pentru boala celiacă (adesea menționată ca sprue celiac) a fost sprue non-tropical, pentru a se distinge de sprue tropical. În al treilea rând, microorganisme multiple au fost identificate pe aspiratul jejunal cu o coerență relativ mică în studii. *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae* sau *E. coli* au fost implicate în unele studii de sprue tropical, în timp ce alte studii au favorizat rolul unei toxine produse prin una sau mai multe dintre aceste bacterii. În al patrulea rând, incidența de sprue tropical pare să fi scăzut considerabil în ultimele două sau trei decenii, poate legat de salubrizarea îmbunătățită în multe țări tropicale în acest timp. O speculație pentru apariția redusă este utilizarea pe scară largă a antibioticelor în diareea acută, în special la turiștii ce călătoresc în zone tropicale din țările temperate. În al cincilea rând, rolul deficitului de acid folic în patogeneza de sprue tropical necesită clarificări. Acidul folic este absorbit exclusiv în duoden și jejunul proximal, iar majoritatea pacienților cu sprue tropical au dovezi de malabsorbție și epuizare a acidului folic. Deși deficitul de acid folic poate determina modificări ale mucoasei intestinului subțire, care sunt corectate prin înlocuirea acidului folic, mai multe studii anterioare de raportare a faptului că sprue tropical ar putea fi vindecat prin acid folic nu au furnizat o explicație pentru „insulta" care a fost inițial responsabilă pentru malabsorbția acidului folic.

Modelul clinic de sprue tropical variază în diferite zone din lume (de exemplu, India vs. Puerto Rico). Deseori, persoanele din India de Sud raportează inițial apariția unei enterite acute înainte de dezvoltarea steatoreei și a malabsorbției. În contrast, în Puerto Rico se constată un debut mai insidios al simptomelor și un răspuns mai dramatic la antibiotice în comparație cu alte locații. Sprue tropical poate să nu fie aceeași boală în diferite zone ale lumii și entități clinice similare pot avea etiologii diferite.

Diagnostic

Diagnosticul de sprue tropical este cel mai bine realizat printr-o biopsie a mucoasei anormale a intestinului subțire la un individ cu diaree cronică și dovezi de malabsorbție, care locuiește sau a locuit recent într-o țară tropicală. Biopsia intestinului subțire în sprue tropical nu are caracteristici patognomonice, dar seamănă și poate fi de multe ori cea observată în boala celiacă (Fig. 15-4). Biopsia în sprue tropical evidențiază mai puține modificări arhitecturale ale vilozităților și mai multe celule mononucleare infiltrate în lamina propria. Spre deosebire de boala celiacă, trăsăturile histologice în sprue tropical sunt prezente cu un

Scanned with OKEN Scanner

gastrointestinale, cât și non-gastrointestinale, precum și limfomul intestinal apare la pacienții cu boala celiacă. Din motive inexplicabile, apariția limfomului la pacienții cu boală celiacă este mai mare în Irlanda și în Marea Britanie decât în SUA. Posibilitatea de limfom trebuie luată în considerare de fiecare dată când un pacient cu boală celiacă se simte bine cu o dietă anterioară fără gluten și nu mai este receptiv la restricții de gluten sau un pacient care prezintă caracteristici clinice și histologice în concordanță cu boala celiacă, dar nu răspunde la o dietă fără gluten. Alte complicații ale bolii celiace includ dezvoltarea de ulcerații intestinale independent de limfom și așa-numitul sprue refractar (prezentat anterior) și sprue colagenos. În sprue colagenos, un strat de material asemănător colagenului este prezent sub membrana bazală; pacienții cu sprue colagenos nu răspund la o dietă fără gluten și de multe ori au un prognostic nefavorabil.

SPRUE TROPICAL

Sprue tropical este un sindrom nu prea bine înțeles, care afectează atât expatriații, cât și localnicii din anumite zone tropicale, dar nu toate, și se manifestă prin diaree cronică, steatoree, pierderea în greutate și deficiențele nutriționale, inclusiv de acid folic și cobalamină. Această boală afectează 5-10% din populație în unele zone tropicale.

Diareea cronică într-un mediu tropical este cel mai adesea cauzată de agenți infecțioși, inclusiv *G. lamblia, Yersinia enterocolitica, C. difficile, Cryptosporidium parvum* și *Cyclospora*. Sprue tropical nu ar trebui să fie văzut ca un posibil diagnostic, până când nu este exclusă prezența chisturilor și a trofozoiților în trei probe de scaun.

Infecțiile cronice ale tractului gastrointestinal și diareea la pacienții cu și fără SIDA sunt discutate în Cap. 23

Mucoasa intestinului subțire la persoanele care locuiesc în zone tropicale nu este identică cu cea a persoanelor care au domiciliul în zonele cu climă temperată. Biopsiile dezvăluie o modificare ușoară de arhitectură a vilozităților, cu o creștere modestă a celulelor mononucleare în lamina propria, care uneori poate fi la fel de gravă ca cea observată în boala celiacă. Aceste schimbări se observă atât la locuitorii nativi, cât și la expatriații care trăiesc în regiunile tropicale și sunt, de obicei, asociate cu scăderi ușoare ale funcției de absorbție, dar ele revin la „normal" atunci când un individ se mută sau revine într-o zonă temperată. Unele persoane au sugerat că schimbările observate în enteropatia tropicală și în sprue tropical reprezintă diferite capete ale spectrului unei singure entități, dar dovezi convingătoare care să susțină acest concept lipsesc.

Etiologie

Deoarece sprue tropical răspunde la antibiotice, consensul este că acesta poate fi cauzat de unul sau mai mulți agenți infecțioși. Cu toate acestea, etiologia și patogeneza din sprue tropical sunt incerte. În primul rând, apariția acestuia nu este distribuită uniform în toate zonele tropicale; mai degrabă, se constată în locații specifice, inclusiv sudul Indiei, Filipine și mai multe insule din Caraibe (de exemplu, Puerto Rico, Haiti), dar este rareori observată în Africa, Jamaica sau Asia de Sud. În al doilea rând, un individ nu va dezvolta simptome de sprue tropical mult timp după ce a părăsit o zonă endemică. Acesta este motivul pentru care termenul inițial pentru boala celiacă (adesea menționată ca sprue celiac) a fost sprue non-tropical, pentru a se distinge de sprue tropical. În al treilea rând, microorganisme multiple au fost identificate pe aspiratul jejunal cu o coerență relativ mică în studii. *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae* sau *E. coli* au fost implicate în unele studii de sprue tropical, în timp ce alte studii au favorizat rolul unei toxine produse prin una sau mai multe dintre aceste bacterii. În al patrulea rând, incidența de sprue tropical pare să fi scăzut considerabil în ultimele două sau trei decenii, poate legat de salubrizarea îmbunătățită în multe țări tropicale în acest timp. O speculație pentru apariția redusă este utilizarea pe scară largă a antibioticelor în diareea acută, în special la turiștii ce călătoresc în zone tropicale din țările temperate. În al cincilea rând, rolul deficitului de acid folic în patogeneza de sprue tropical necesită clarificări. Acidul folic este absorbit exclusiv în duoden și jejunul proximal, iar majoritatea pacienților cu sprue tropical au dovezi de malabsorbție și epuizare a acidului folic. Deși deficitul de acid folic poate determina modificări ale mucoasei intestinului subțire, care sunt corectate prin înlocuirea acidului folic, mai multe studii anterioare de raportare a faptului că sprue tropical ar putea fi vindecat prin acid folic nu au furnizat o explicație pentru „insulta" care a fost inițial responsabilă pentru malabsorbția acidului folic.

Modelul clinic de sprue tropical variază în diferite zone din lume (de exemplu, India vs. Puerto Rico). Deseori, persoanele din India de Sud raportează inițial apariția unei enterite acute înainte de dezvoltarea steatoreei și a malabsorbției. În contrast, în Puerto Rico se constată un debut mai insidios al simptomelor și un răspuns mai dramatic la antibiotice în comparație cu alte locații. Sprue tropical poate să nu fie aceeași boală în diferite zone ale lumii și entități clinice similare pot avea etiologii diferite.

Diagnostic

Diagnosticul de sprue tropical este cel mai bine realizat printr-o biopsie a mucoasei anormale a intestinului subțire la un individ cu diaree cronică și dovezi de malabsorbție, care locuiește sau a locuit recent într-o țară tropicală. Biopsia intestinului subțire în sprue tropical nu are caracteristici patognomonice, dar seamănă și poate fi de multe ori cea observată în boala celiacă (Fig. 15-4). Biopsia în sprue tropical evidențiază mai puține modificări arhitecturale ale vilozităților și mai multe celule mononucleare infiltrate în lamina propria. Spre deosebire de boala celiacă, trăsăturile histologice în sprue tropical sunt prezente cu un

grad similar de severitate în intestinul subțire, iar o dietă fără gluten nu conduce la nicio îmbunătățire clinică sau histologică în sprue tropical.

TRATAMENT Sprue tropical

Antibioticele cu spectru larg și acidul folic sunt cel mai adesea curative, mai ales în cazul în care pacientul părăsește zona tropicală și nu mai revine. Tetraciclina trebuie utilizată maximum 6 luni și poate fi asociată cu o ameliorare în 1-2 săptămâni. Doar acidul folic va induce o remisie hematologică, precum și îmbunătățirea poftei de mâncare, creștere în greutate și unele modificări morfologice ale biopsiei intestinului subțire. Din cauza deficitului mare de acid folic, acesta este cel mai adesea administrat în asociere cu antibiotice.

SINDROMUL INTESTINULUI SCURT

Acesta este un termen descriptiv pentru nenumăratele probleme clinice care apar în urma rezecției de diferite lungimi a intestinului subțire; sau, în cazuri rare, poate fi congenital, de exemplu, boala incluziunii microviloase. Factorii care determină atât tipul, cât și gradul simptomelor includ (1) segmentul specific (jejun vs. ileon) rezecat, (2) lungimea segmentului rezecat, (3) integritatea valvei ileocecale, (4) dacă a fost rezecată o parte din colon (oricare), (5) boală reziduală în intestinul subțire și/sau gros rămas (de exemplu, boala Crohn, boala arterelor mezenterice) și (6) gradul de adaptare în intestinul restant. Sindromul intestinului scurt poate apărea la orice vârstă, de la nou-născuți până la persoanele în vârstă. *Insuficiența intestinală* este incapacitatea de a menține nutriția fără sprijin parenteral.

Sunt trei situații diferite la adulți care impun rezecții intestinale: (1) boli vasculare mezenterice, inclusiv ateroscleroza, fenomene trombotice și vasculitele, (2) boală primară la nivelul mucoasei și al submucoasei, de exemplu, boala Crohn, și (3) intervenții fără boli preexistente ale intestinului subțire, cum ar fi traumatismele.

După rezecția intestinului subțire, intestinul rezidual este supus adaptării atât la structură, cât și la funcție, ceea ce poate dura până la 6-12 luni. Pentru a stimula adaptarea prin contact direct cu mucoasa intestinală, eliberarea unuia sau a mai multor hormoni intestinali și secrețiile biliare și pancreatice este necesară continuarea aportului de nutrimente dietetice și calorii. Astfel, nutriția enterală cu administrare de calorii trebuie să fie menținută în special în perioada postoperatorie precoce, chiar dacă a fost efectuată o rezecție intestinală extinsă, ce necesită nutriție parenterală (NP). Capacitatea ulterioară a acestor pacienți de a absorbi nutrimente nu va fi cunoscută timp de câteva luni, până când se finalizează adaptarea.

Pe lângă absența mucoasei intestinale, la diaree și steatoree contribuie în cazul acestor pacienți mai mulți factori (necesari pentru absorbția de lipide, fluide și electroliți). Eliminarea ileonului și mai ales a valvei ileocecale este adesea asociată cu diaree mai severă decât în cazul rezecției jejunale. Fără o parte din ileon sau fără tot ileonul, diareea poate fi cauzată de o creștere a acizilor biliari care intră în colon, stimulând secreția de fluide și electroliți în colon. Absența valvei ileocecale este, de asemenea, asociată cu o scădere a timpului de tranzit intestinal și suprainfecție bacteriană în colon. Prezența colonului (sau a unei porțiuni mari) este asociată cu diaree substanțial mai redusă și probabilitate mai mică de insuficiență intestinală, ca rezultat al fermentației carbohidraților neabsorbiți la SCFA. Acestea din urmă sunt absorbite în colon și stimulează absorbția de Na și de apă, îmbunătățind echilibrul global al lichidelor. Intoleranța la lactoză, ca urmare a eliminării mucoasei conținând lactază, precum și hipersecreția gastrică pot contribui, de asemenea, la diaree.

În plus față de diaree și/sau steatoree, o serie de simptome neintestinale sunt, de asemenea observate la unii pacienți. O creștere semnificativă a calculilor renali de oxalat de calciu se observă la pacienții cu rezecție a intestinului subțire, cu un colon intact, fiind cauzată de creșterea absorbției oxalatului de către intestinul gros, cu hiperoxalurie ulterioară (numită *hiperoxalurie enterică*). Au fost sugerate două mecanisme posibile pentru creșterea absorbției oxalatului în colon: (1) acizi biliari și acizi grași care cresc nivelul permeabilității mucoasei colonului, determinând creșterea absorbției oxalatului și (2) valori crescute ale acizilor grași care leagă calciul, rezultând creșterea oxalatului solubil care este apoi absorbit. Deoarece puține alimente au un conținut ridicat de oxalat (de exemplu, spanac, rubarbă, ceai), doar restricțiile alimentare nu sunt un tratament adecvat. Colestiramina, o rășină de legare a anionilor și calciul s-au dovedit utile în reducerea hiperoxaluriei. În mod similar, o creștere a calculilor biliari de colesterol este legată de scăderea cantității de acizi biliari, ceea ce duce la suprasaturare cu colesterol în secreția biliară din colecist. Hipersecreția gastrică de acid apare la mulți pacienți în urma rezecțiilor extinse de intestin subțire. Etiologia este neclară, dar poate fi legată fie de o inhibare hormonală redusă a secreției acide, fie de niveluri crescute ale gastrinei din cauza reducerii catabolismului intestinal al gastrinei circulante. Secreția de acid gastric rezultată poate fi un factor important care contribuie la diaree și steatoree. Un pH redus în duoden poate dezactiva lipaza pancreatică și/sau poate precipita acizii biliari duodenali, astfel crescând steatoreea, iar secreția gastrică sporită poate crea o supraîncărcare de volum în raport cu capacitatea de absorbție redusă a intestinului subțire. Inhibarea secreției de acid gastric cu inhibitori ai pompei de protoni poate ajuta la reducerea diareii și a steatoreei, dar numai pentru primele 6 luni.

TRATAMENT Sindromul intestinului scurt

Tratamentul sindromului intestinului scurt depinde de severitatea simptomelor și dacă pacientul este capabil să

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

menţină echilibrul caloric şi electrolitic doar prin aport oral. Tratamentul iniţial include utilizarea atentă a opiaceelor (inclusiv codeina) pentru a reduce producţia de materii fecale şi pentru a stabili o dietă eficientă. Regimul alimentar iniţial ar trebui să aibă un conţinut scăzut în grăsimi şi crescut în carbohidraţi, în cazul în care colonul este *in situ*, pentru a minimiza diareea produsă de stimularea acizilor graşi de către secreţia fluidă colonică. MCT (discutate anterior), o dietă săracă în lactoză şi diverse diete conţinând fibre solubile ar trebui, de asemenea, încercate. În absenţa valvei ileocecale, posibilitatea de suprainfecţie bacteriană trebuie luată în considerare şi tratată. Dacă hipersecreţia acidă gastrică contribuie la diaree şi steatoree, un inhibitor al pompei de protoni poate fi de ajutor. De obicei, niciuna dintre aceste abordări terapeutice nu va oferi o soluţie imediată, dar ele pot reduce diareea gravă.

De asemenea, trebuie monitorizat statusul vitaminelor şi al mineralelor şi se iniţiază terapia de înlocuire dacă este indicat acest lucru. Vitamine liposolubile, acid folic, cobalamină, calciu, fier, magneziu şi zinc sunt factorii esenţiali, de monitorizat în mod regulat. Dacă aceste abordări nu au succes, NP la domiciliu este o terapie stabilită ce poate fi menţinută mai mulţi ani. Transplantul de intestin subţire reprezintă o posibilă abordare pentru persoanele cu rezecţie intestinală extinsă, care beneficiază de NP („insuficienţa intestinală"). O atenţie sporită a fost îndreptată spre eficacitatea potenţială a hormonilor trofici, de exemplu, peptida 2 glucagon-like (GLP-2) în vederea îmbunătăţirii funcţiei de absorbţie.

SINDROMUL SUPRAINFECŢIEI BACTERIENE

Sindromul suprainfecţiei bacteriene cuprinde un grup de tulburări cu diaree, steatoree, anemie macrocitară şi a căror trăsătură comună este proliferarea bacteriilor de tip colonic în intestinul subţire. Această proliferare bacteriană este produsă de staza cauzată de afectarea peristaltismului (*stază funcţională*), de modificări ale anatomiei intestinale (*stază anatomică*) sau de comunicarea directă dintre intestinul subţire şi cel gros. Aceste afecţiuni au fost, de asemenea, numite sindromul colonului stagnant sau sindromul de ansă oarbă.

Patogeneză

Manifestările sindromului de suprainfecţie bacteriană sunt o consecinţă directă a prezenţei de cantităţi crescute de floră bacteriană de tip colonic, cum ar fi *E. coli* sau *Bacteroides*, în intestinul subţire. *Anemia macrocitară* este cauzată de deficitul de cobalamină, nu de acid folic. Cele mai multe bacterii au nevoie de cobalamină pentru creştere şi concentraţiile mari de bacterii epuizează cantităţile relativ mici de cobalamină din alimente. *Steatoreea* este cauzată de alterarea formării miceliilor ca urmare a unei concentraţii intraduodenale reduse a acizilor biliari conjugaţi şi a prezenţei acizilor biliari neconjugaţi. Anumite bacterii, de exemplu *Bacteroides*, deconjugă acizii biliari conjugaţi în acizi biliari neconjugaţi. Acizii biliari neconjugaţi sunt absorbiţi mai rapid decât cei conjugaţi şi, ca urmare, concentraţia intraduodenală a acizilor biliari va fi redusă. În plus, CMC a acizilor biliari neconjugaţi este mai mare decât cea a acizilor biliari conjugaţi, rezultând o scădere a formării micelilor. *Diareea* este cauzată, cel puţin în parte, de steatoree, atunci când aceasta este prezentă. Cu toate acestea, unii pacienţi prezintă diaree *fără* steatoree şi se presupune că bacteriile de tip colonic la aceşti pacienţi sunt producătoare de una sau mai multe enterotoxine bacteriene care sunt responsabile pentru secreţia de fluide şi diaree.

Etiologie

Etiologia acestor tulburări diferite este proliferarea bacteriană în lumenul intestinului subţire, secundar fie stazei anatomice sau stazei funcţionale, fie unei comunicări între intestinul subţire, relativ steril, şi colonul cu niveluri ridicate de bacterii aerobe şi anaerobe. Au fost identificate câteva exemple de stază *anatomică*: (1) unul sau mai mulţi diverticuli (atât duodenali, cât şi jejunali) (Fig 15-3C), (2) fistule şi stricturi legate de boala Crohn (Fig 15-3D), (3) o ansă duodenală proximală aferentă, după gastrectomie subtotală şi gastrojejunostomie, (4) un bypass intestinal, de exemplu, bypass jejunoileal pentru obezitate şi (5) dilataţia la locul unei anastomoze intestinal(e) anterioare. Aceste dereglări anatomice sunt adesea asociate cu prezenţa unui segment (sau segmente) intestinale fără peristaltism, ceea ce duce la stază şi proliferare bacteriană. Sindroamele de suprainfecţie bacteriană pot apărea, de asemenea, în *absenţa* unei anse oarbe anatomice când staza *funcţională* este prezentă. Peristaltismul depreciat şi suprainfecţia bacteriană, în absenţa unei anse oarbe, apar în sclerodermie, caz în care există anomalii de motilitate atât în esofag, cât şi în intestinul subţire. Staza funcţională şi suprainfecţia bacteriană pot apărea, de asemenea, în asociere cu diabetul zaharat şi în intestinul subţire, atunci când există o legătură directă între intestinul subţire şi cel gros, inclusiv o rezecţie ileocolonică sau, ocazional, ca urmare a unei anastomoze enterocolice care permite intrarea bacteriilor în intestinul subţire, ca urmare a ocolirii valvei ileocecale.

Diagnostic

Diagnosticul poate fi suspectat din combinaţia dintre un nivel seric scăzut al cobalaminei şi un nivel seric ridicat de acid folic, deoarece bacteriile enterice produc frecvent compuşi de acid folic, care vor fi absorbiţi în duoden. În mod ideal, diagnosticul de sindrom al suprainfecţiei bacteriene constă în demonstrarea nivelurilor crescute de bacterii de tip colonic aerobe şi/sau anaerobe în aspiratul jejunal, obţinut prin intubare. Acest test specializat este rareori disponibil. Testarea hidrogenului în respiraţie, cu administrare de

lactuloză (o dizaharidă nedigerabilă), a fost, de asemenea, utilizată pentru a detecta suprainfecția bacteriană. De asemenea, testul Schilling poate diagnostica suprainfecția bacteriană (vezi Cap. 16), dar nu este disponibil în mod curent. De multe ori, diagnosticul este suspectat clinic și confirmat de răspunsul la tratament.

TRATAMENT **Sindromul de suprainfecție bacteriană**

Tratamentul primar ar trebui să fie îndreptat, dacă este posibil, către corectarea chirurgicală a unei anse oarbe anatomice. În absența stazei funcționale, este important să se definească rapoartele anatomice responsabile pentru stază și suprainfecție bacteriană. De exemplu, suprainfecția bacteriană secundară stricturilor, unuia sau mai multor diverticuli sau unei anse aferente proximale poate fi potențial vindecată prin corectarea chirurgicală a stării anatomice. În schimb, staza funcțională din sclerodermie sau anumite stări de stază anatomică (de exemplu, diverticuli jejunalimultipli) nu pot fi corectate chirurgical, iar aceste condiții ar trebui să fie tratate cu antibiotice cu spectru larg. În trecut, tetraciclina era considerată tratament inițial de elecție; din cauza rezistenței sporite, totuși, alte antibiotice, cum ar fi metronidazol, amoxicilină/acid clavulanic și cefalosporine, au început să fie utilizate. Antibioticul trebuie administrat aproximativ 3 săptămâni sau până când simptomele se remit. Deși istoria naturală a acestor afecțiuni este cronică, antibioticele nu trebuie administrate în mod continuu. Simptomele se remit de obicei în 2-3 săptămâni de tratament inițial cu antibiotic. Terapia nu trebuie să se repete până când simptomele nu reapar. În prezența recidivelor frecvente, există mai multe strategii de tratament, dar utilizarea antibioticelor timp de o săptămână pe lună, indiferent dacă sunt prezente simptome sau nu, este adesea cea mai eficientă.

Din păcate, tratamentul pentru sindromul de suprainfecție bacteriană este în mare parte empiric, cu o lipsă a studiilor clinice pe care să se bazeze deciziile raționale privind alegerea antibioticului, durata tratamentului și/sau cea mai bună abordare pentru tratarea recidivelor. Suprainfecția bacteriană poate să apară și ca o componentă a unei alte boli cronice, de exemplu, boală Crohn, enterită de iradiere sau sindromul de intestin scurt. Tratamentul suprainfectării bacteriene în aceste situații nu va vindeca problema de bază, dar poate fi foarte important în ameliorarea unui subset de probleme clinice, care sunt legate de suprainfecția bacteriană.

BOALA WHIPPLE

Boala Whipple este o afecțiune multisistemică cronică asociată cu diaree, steatoree, pierdere în greutate, artralgie, probleme ale sistemului nervos central (SNC) și cardiace; este cauzată de bacteria *Tropheryma whipplei*. Până la identificarea *T. whipplei* prin reacția în lanț a polimerazei, semnul distinctiv al bolii Whipple a fost prezența macrofagelor PAS-pozitive în intestinul subțire (Fig. 15-4E) și alte organe cu dovezi de boală.

Etiologie

Boala Whipple este cauzată de un bacil mic Gram-pozitiv, *T. whipplei*. Bacilul, o Actinobacterie, are virulență scăzută, dar infecțiozitate mare; sunt observate simptome relativ minime în comparație cu extinderea bacililor în mai multe țesuturi.

Manifestări clinice

Debutul bolii Whipple este insidios și se caracterizează prin diaree, steatoree, dureri abdominale, scădere în greutate, artropatie migratorie a articulațiilor mari și febră, precum și simptome oftalmologice și SNC. Dezvoltarea demenței este un simptom relativ tardiv și un semn de prognostic extrem de nefavorabil, în special la pacienții care prezintă recidivă după inducerea unei remisii cu antibiotice. Din motive inexplicabile, boala apare în principal la bărbații albi, de vârstă mijlocie. Se crede că steatoreea la acești pacienți este secundară atât leziunilor mucoasei intestinului subțire, cât și obstrucției limfatice în urma creșterii numărului de macrofage PAS-pozitive în lamina propria a intestinului subțire.

Diagnostic

Diagnosticul este sugerat de prezența unei boli multisistemice la un pacient cu diaree și steatoree. Obținerea de biopsii de la nivelul intestinului subțire și/sau al altor organe care pot fi implicate (de exemplu, ficat, ganglioni limfatici, inimă, ochi, SNC sau membrane sinoviale), pe baza simptomelor pacientului, este abordarea primară pentru a stabili diagnosticul de boală Whipple. Prezența macrofagelor PAS-pozitive conținând bacilul caracteristic de dimensiuni mici (0,25 – 1-2 mm) este sugestivă pentru acest diagnostic. Cu toate acestea, boala Whipple poate fi confundată cu macrofage PAS-pozitive care conțin complexul *M. avium*, ce poate fi o cauză a diareii în SIDA. Prezența bacilului *T. whipplei* în afara macrofagelor este un indicator mai important al bolii active decât este prezența în macrofage. *T. whipplei* este acum crescut cu succes în culturi.

TRATAMENT **Boala Whipple**

Tratamentul pentru boala Whipple constă în administrarea prelungită a antibioticelor. Actualul medicament folosit este trimetoprim/sulfametoxazol cu putere dublă, timp de aproximativ un an. Macrofagele PAS-pozitive pot persista după tratamentul aplicat, iar prezența bacililor în afara macrofagelor este un indicator al infecției persistente sau un semn precoce de recurență. Reapariția

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

bolii, în special cu demență, este un semn de prognostic extrem de nefavorabil și necesită un antibiotic care traversează bariera hemato-encefalică. Dacă trimetoprim/sulfametoxazolul nu este tolerat, cloramfenicolul este a doua alegere potrivită.

ENTEROPATIA CU PIERDERE DE PROTEINE

Enteropatia cu pierdere de proteine nu este o boală specifică, ci mai degrabă un grup de tulburări gastrointestinale și non-gastrointestinale, cu hipoproteinemie și edem fie în lipsa proteinuriei, fie cu defecte în sinteza proteinelor, de exemplu, boli hepatice cronice. Aceste boli sunt caracterizate prin pierderea masivă de proteine la nivelul tractului gastrointestinal. În mod normal, aproximativ 10% din totalul catabolismului proteic are loc în tractul gastrointestinal. Dovezi de pierdere sporită a proteinelor în tractul gastrointestinal apare în peste 65 de boli diferite, care pot fi clasificate în trei grupe: (1) ulcerații ale mucoasei, astfel încât pierderea de proteine reprezintă în primul rând exsudație prin mucoasa deteriorată, de exemplu, colita ulcerativă, carcinoame gastrointestinale și ulcer peptic, (2) mucoasă neulcerată, dar cu dovezi de afectare, astfel încât pierderea de proteine reprezintă eliminare prin epiteliile cu permeabilitate alterată, de exemplu, boala celiacă și boala Ménétrier în intestinul subțire și, respectiv, în stomac și (3) disfuncție limfatică, reprezentând fie boala limfatică primară, fie secundară obstrucției limfatice parțiale, care poate apărea ca urmare a măririi ganglionilor limfatici sau a bolii cardiace.

Diagnostic

Diagnosticul de enteropatie cu pierdere de proteine este sugerat prin prezența edemului periferic, niveluri serice scăzute de albumină și globuline în absența bolii renale sau hepatice. Un individ cu enteropatie cu pierdere de proteine doar rareori are pierdere selectivă numai de albumină sau numai de globuline. Prin urmare, o reducerea semnificativă a albuminei serice cu globuline serice normale nu ar trebui să inițieze o evaluare pentru a depista enteropatia cu pierdere de proteine, dar ar trebui să sugereze prezența bolii renale și/sau hepatice. De asemenea, globulinele serice reduse, cu niveluri normale de albumină serică sunt mai probabil un rezultat al sintezei reduse de globuline mai degrabă decât pierderea consolidată de globuline în intestin. Documentarea pierderii sporite de proteine în tractul gastrointestinal a fost stabilită de către administrarea uneia sau mai multor proteine radiomarcate și cuantificarea în materiile fecale, pe 24 sau 48 de ore. Din păcate, niciuna dintre aceste proteine radiomarcate nu este disponibilă pentru utilizarea clinică de rutină. α_1-antitripsina, o proteină care reprezintă circa 4% din totalul proteinelor serice și este rezistentă la proteoliză, poate fi folosită pentru a documenta rate mari de pierdere de proteine serice în tractul intestinal, dar nu poate fi folosită pentru a evalua pierderea de proteine gastrice din cauza degradării ei într-un mediu acid. Clearance-ul α_1-antitripsinei este măsurat prin determinarea volumului scaunului și a concentrației de antitripsină din scaun și plasmă. În plus față de pierderea de proteine prin vasele limfatice anormale și dilatate, limfocitele periferice pot fi, de asemenea, pierdute prin limfă, rezultând o limfopenie relativă. Astfel, prezența limfopeniei la un pacient cu hipoproteinemie susține prezența pierderii sporite de proteine în tractul gastrointestinal.

Pacienții care prezintă pierdere crescută de proteine în tractul gastrointestinal din cauza obstrucției limfatice au adesea steatoree și diaree. Steatoreea este rezultatul modificării fluxului limfatic deoarece chilomicronii conținând lipide ies din celulele epiteliale intestinale via limfaticele intestinale (Tabelul 15-4; Fig. 15-4). În absența unei obstrucții limfatice mecanice sau anatomice, disfuncția limfatică intestinală intrinsecă, cu sau fără disfuncție limfatică în extremități, a fost numită *limfangiectazie intestinală*. În mod similar, aproximativ 50% dintre persoanele cu boală limfatică periferică intrinsecă (boala Milroy) au, de asemenea, limfangiectazie intestinală și hipoproteinemie. În afară de steatoree și pierderea sporită de proteine în tractul gastrointestinal, toate celelalte aspecte ale funcției de absorbție intestinală sunt normale în limfangiectazia intestinală.

Alte cauze

Pacienții care par să aibă enteropatie cu pierdere de proteine idiopatică fără niciun semn de boală gastrointestinală ar trebui să fie examinați pentru boli cardiace, mai ales boală valvulară dreaptă și pericardită cronică. Ocazional, hipoproteinemia poate fi singura prezentare a acestor două tipuri de boli de inimă. Boala Ménétrier (numită și gastropatie hipertrofică) este o entitate mai puțin frecventă care implică fundul și corpul stomacului, și este caracterizată prin pliuri gastrice mari, secreție redusă de acid gastric și, uneori, pierdere mare de proteine în stomac.

TRATAMENT **Enteropatia cu pierdere de proteine**

Deoarece pierderea de proteine în exces în tractul gastrointestinal este de cele mai multe ori secundară unei anumite boli, tratamentul trebuie să fie îndreptat în primul rând către aceasta și nu către hipoproteinemie. De exemplu, în cazul în care hipoproteinemia semnificativă, având ca rezultat edemul periferic, este secundară fie bolii celiace, fie colitei ulcerative, o dietă fără gluten sau mezalamină reprezintă terapia inițială. Când pierderea mare de proteine este secundară obstrucției limfatice, este foarte important să se stabilească natura acestei obstrucții. Identificarea ganglionilor mezenterici sau a limfomului este posibilă prin studii de imagistică. În mod similar, este important să se excludă bolile cardiace ca o cauză a enteropatiei cu pierdere de proteine, fie prin ecografie, fie, uneori, prin cateterizarea inimii drepte.

TABEL 15-8

CLASIFICAREA SINDROAMELOR DE MALABSORBȚIE

- Digestie inadecvată
  - Postgastrectomie[a]
  - Deficit sau inactivarea lipazei pancreatice
    - Insuficiență pancreatică exocrină
      - Pancreatită cronică
      - Carcinom pancreatic
      - Fibroză chistică
      - Insuficiență pancreatică – congenitală sau dobândită
    - Gastrinom – inactivarea acidă a lipazei[a]
    - Medicamente – orlistat
- Concentrație intraduodenală scăzută a acizilor biliari/alterarea formării micelilor
  - Boli hepatice
    - Boală hepatică parenchimatoasă
    - Boală hepatică colestatică
  - Suprainfecție bacteriană în intestinul subțire:
    - Stază anatomică
      - Ansă aferentă
      - Stază/ansă oarbă/stricturi/fistule
    - Stază funcțională
      - Diabet zaharat[a]
      - Sclerodermie[a]
      - Pseudoobstrucție intestinală
  - Circulație enterohepatică întreruptă a sărurilor biliare
    - Rezecție ileală
    - Boala Crohn[a]
  - Medicamente (leagă sau precipită sărurile biliare) – neomicină, colestiramină, carbonat de calciu
- Absorbție alterată a mucoasei/pierderea sau defectul mucoasei
  - Rezecție intestinală sau bypass[a]
  - Inflamație, infiltrare sau infecție:
    - Boala Crohn[a]
    - Amiloidoză
    - Sclerodermie[a]
    - Limfom[a]
    - Enterită eozinofilică
    - Mastocitoză
    - Sprue tropical
    - Boala celiacă
    - Sprue colagenos
    - Boala Whipple[a]
    - Enterita de iradiere[a]
    - Deficit de folat și vitamina B_{12}
    - Infecții – giardioză
    - Boală grefă-versus-gazdă
  - Tulburări genetice
    - Deficit de dizaharidaze
    - Agamaglobulinemie
    - Abetalipoproteinemie
    - Boala Hartnup
    - Cistinurie
- Livrare alterată de nutrimente către și/sau din intestin:
  - Obstrucție limfatică
    - Limfom[a]
    - Limfangiectazie
  - Afecțiuni circulatorii
    - Insuficiență cardiacă congestivă
    - Pericardită constrictivă
    - Ateroscleroza arterelor mezenterice
    - Vasculită
- Tulburări endocrine și metabolice
  - Diabet zaharat[a]
  - Hipoparatiroidism
  - Insuficiență suprarenală
  - Hipertiroidism
  - Sindrom carcinoid

[a] Malabsorbție cauzată de mai mult de un mecanism.

TABEL 15-9

FIZIOPATOLOGIA MANIFESTĂRILOR CLINICE ALE TULBURĂRILOR DE MALABSORBȚIE

SIMPTOM SAU SEMN	MECANISM
Pierderea în greutate/malnutriție	Anorexie, malabsorbția nutrimentelor
Diaree	Afectarea absorbției sau a secreției apei și a electroliților; secreție de fluide colonice secundară acizilor biliari dihidroxi și acizilor grași neabsorbiți
Flatulență	Fermentație bacteriană a carbohidraților neabsorbiți
Glosită, cheiloză, stomatită	Deficit de fier, de vitamină B12, de acid folic și de vitamină A
Dureri abdominale	Distensia sau inflamația intestinului, pancreatită
Dureri osoase	Malbsorbție de calciu și de vitamină D, deficit de proteine, osteoporoză
Tetanie, parestezii	Malabsorbție de calciu și magneziu
Slăbiciune	Anemie, depleție de electroliți (în special K^+)
Azotemie, hipotensiune arterială	Depleție de fluide și electroliți
Amenoree, scăderea libidoului	Depleție de proteine, calorii scăzute, hipopituitarism secundar
Anemie	Absorbție alterată a fierului, a acidului folic, a vitaminei B_{12}
Sângerare	Malabsorbție de vitamină K, hipoprotrombinemie
Cecitate nocturnă/xeroftalmie	Malabsorbție de vitamină A
Neuropatie periferică	Deficit de vitamină B_{12} și tiamină
Dermatită	Deficit de vitamină A, de zinc și de acizi grași esențiali

Pierderea sporită de proteine care apare în limfangiectazia intestinală este un rezultat al vaselor limfatice dilatate, asociate cu malabsorbția lipidelor. Tratamentul hipoproteinemiei constă într-o dietă săracă în grăsimi și administrarea de MCT (Tabelul 15-3), care nu ies din celulele epiteliale intestinale prin vasele limfatice, ci prin vena portă.

REZUMAT

Clasificarea fiziopatologică a numeroaselor afecțiuni care pot produce sindromul de malabsorbție este prezentată în Tabelul 15-8. Un rezumat al fiziopatologiei diferitelor manifestări clinice ale malabsorbției este prezentat în Tabelul 15-9.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 16

TESTUL SCHILLING

Henry J. Binder

Testul Schilling este efectuat pentru a determina cauza malabsorbției de cobalamină. Din păcate, acest test nu a fost comercial disponibil în Statele Unite în ultimii ani. Deoarece înțelegerea fiziologiei și a fiziopatologiei absorbției cobalaminei este foarte valoroasă pentru consolidarea înțelegerii aspectelor funcției gastrice, pancreatice și ileale, discuția despre testul Schilling este furnizată ca informație suplimentară la Cap. 15. Deoarece absorbția cobalaminei necesită mai multe etape, incluzând procese gastrice, pancreatice și ileale, testul Schilling poate fi folosit, de asemenea, pentru a evalua integritatea celorlalte organe. Cobalamina este prezentă în principal în carne. Cu excepția veganilor stricți, dietele deficitare în cobalamină sunt extrem de rare. Cobalamina din alimente este legată în stomac de o glicoproteină numită *proteină sau factor R*, care este sintetizată atât în stomac, cât și în glandele salivare. Acest complex cobalamină-proteină R se formează în mediul acid din stomac. Absorbția cobalaminei necesită obligatoriu prezența factorului intrinsec, o altă glicoproteină sintetizată și eliberată de celulele parietale gastrice, pentru a susține absorbția ei de către receptorii specifici cobalaminei din marginea în perie a enterocitelor ileale. Proteazele pancreatice scindează complexul cobalamină-proteină R și eliberează cobalamina în intestinul subțire proximal, unde aceasta este apoi legată de factorul intrinsec.

Ca o consecință, absorbția cobalaminei poate fi anormală în următoarele situații:

1. *Anemia pernicioasă*, o boală în care atrofia mediată imunologic a celulelor parietale gastrice duce la absența secreției atât a acidului gastric, cât și a factorului intrinsec.
2. *Pancreatita cronică*, ca rezultat al deficienței proteazei pancreatice de a scinda complexul cobalamină-proteină R. Deși s-a raportat că 50% dintre pacienții cu pancreatită cronică au un test Schilling anormal care s-a corectat prin suplinirea enzimelor pancreatice, prezența anemiei macrocitare care răspunde la cobalamină din pancreatita cronică este extrem de rară. Deși acest lucru reflectă probabil o diferență în digestia/absorbția cobalaminei din alimente versus cea în formă cristalină, testul Schilling poate fi folosit pentru evaluarea funcției pancreatice exocrine.
3. *Aclorhidria* sau absența unui alt factor secretat cu acid ce este responsabil pentru scindarea cobalaminei, izolată de proteinele de care este legată în alimente. Până la o treime dintre persoanele cu vârsta > 60 de ani au o absorbție la limită a vitaminei B_{12} din cauza inabilității de a elibera cobalamina din alimente; aceste persoane nu au defecte în absorbția vitaminei B_{12} în stare cristalizată.
4. *Sindroamele de suprainfecție bacteriană*, care sunt cel mai adesea secundare stazei din intestinul subțire, ducând la utilizarea bacteriană a cobalaminei (adesea menționată ca *sindrom de intestin stagnant*; vezi mai jos).
5. *Disfuncția ileală* (ca rezultat fie al inflamației, fie al rezecției intestinale anterioare) produsă de afectarea funcționării mecanismului de asimilare a complexului cobalamină-factor intrinsec de către celulele epiteliale intestinale ileale.

Testul Schilling se realizează prin administrarea orală a cobalaminei marcate cu ^{58}Co și colectarea urinei pe 24 de ore; este dependent de funcția normală renală și a vezicii urinare.

Excreția urinară a cobalaminei va reflecta absorbția cobalaminei dacă locusurile de legare intrahepatice sunt complet ocupate. Pentru a asigura saturația locusurilor hepatice de legare a cobalaminei, astfel încât toată cobalamina absorbită marcată radioactiv să fie excretată în urină, 1 mg de cobalamină se administrează intramuscular la o oră după ingestia cobalaminei radiomarcate. Testul Schilling este anormal (de obicei, definit ca < 10% excreție în 24 de ore) în anemia pernicioasă, pancreatita cronică, sindromul de ansă oarbă și boala ileală (**Tabelul 16-1**). Prin urmare, ori de câte ori testul Schilling este anormal, cobalamina marcată cu ^{58}Co ar trebui administrată cu altă ocazie legată de factorul intrinsec, cu enzimele pancreatice sau după o cură de 5 zile cu un antibiotic (adesea tetraciclină). O variantă a testului Schilling poate detecta eșecul scindării cobalaminei de proteinele alimentare. Cobalamina marcată este gătită împreună

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 16-1

REZULTATELE TESTULUI SCHILLING ÎN DIFERITE AFECȚIUNI ASOCIATE CU MALABSORBȚIA DE COBALAMINĂ (CBL)

	^{58}Co-CBL	CU FACTOR INTRINSEC	CU ENZIME PANCREATICE	DUPĂ 5 ZILE DE ANTIBIOTICE
Anemie pernicioasă	Scăzut	Normal	Scăzut	Scăzut
Pancreatită cronică	Scăzut	Scăzut	Normal	Scăzut
Suprainfecție bacteriană	Scăzut	Scăzut	Scăzut	Normal
Boală ileală	Scăzut	Scăzut	Scăzut	Scăzut

cu o omletă și administrată oral. Persoanele cu aclorhidrie vor elimina în urină < 10% din cobalamina marcată. În plus față de stabilirea etiologiei pentru deficitul de cobalamină, testul Schilling poate fi folosit pentru a ajuta la delimitarea procesului patologic responsabil pentru steatoree prin evaluarea funcției ileale, pancreatice și a intestinului subțire. Din păcate, testul Schilling se efectuează rar din cauza indisponibilității factorului intrinsec uman.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 17

BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Sonia Friedman ■ Richard S. Blumberg

Boala inflamatorie intestinală (BII) este o afecțiune intestinală cronică mediată imun. Colita ulcerativă (CU) și boala Crohn (BC) reprezintă cele două tipuri majore de BII.

EPIDEMIOLOGIE

Incidența BII variază în funcție de regiunea geografică. BC și CU apar cel mai des în Europa, Marea Britanie și America de Nord. În America de Nord, incidența variază între 2,2 și 14,3 cazuri la 100000 de persoane-ani pentru CU și de 3,1până la 14,6 cazuri la 100000 de persoane-ani pentru BC (**Tabelul 17-1**). Prevalența este 37-246 de cazuri la 100 000 de persoane-ani pentru CU și 26-199 de cazuri la 100 000 pentru BC. În Europa, incidența variază între 1,5 și 20,3 cazuri la 100 000 de persoane-ani pentru CU și de 0,7-9,8 cazuri pentru BC; prevalența este 21,4-243 de cazuri la 100 000 de persoane-ani pentru CU și 8,3-214 cazuri la 100 000 de persoane-ani pentru BC. BII a fost rar semnalată în alte zone, exceptând Israel, Australia și Africa de Sud. Incidența BII, în special a CU, este în creștere în Japonia, Coreea de Sud, Singapore, partea de nord a Indiei și America de Sud, zone cu incidență redusă anterior. Incidența CU a crescut de șase ori în ultimele două decenii în Hong Kong. Studiile din Statele Unite, Polonia, Danemarca și Coreea de Sud indică faptul că incidența BII la copii este în creștere rapidă. Mortalitatea cea mai crescută este în primii ani de boală și în cazul bolii cronice din cauza riscului de cancer de colon. Într-un studiu populațional danez, rata mortalității standardizate pentru BC și CU a fost de 1,31 și, respectiv, 1,1.

TABEL 17-1

EPIDEMIOLOGIA BII

	COLITA ULCERATIVĂ	BOALA CROHN
Incidență (America de Nord) pe persoane-ani	2,2-14,3:100 000	3,1-14,6:100 000
Vârsta debutului	15-30 și 60-80	15-30 și 60-80
Etnie	Evrei > non-evrei albi > afro-americani > hispanici > asiatici	
Raportul bărbați/femei	1:1	1,1-1,8:1
Fumat	Poate preveni boala	Poate cauza boala
Contraceptive orale	Fără risc crescut	Odds Ratio (OR) 1,4
Apendicectomie	Protectiv	Neprotectiv
Gemeni monozigoți	6% concordanță	58% concordanță
Gemeni dizigoți	0% concordanță	4% concordanță

Vârsta maximă a instalării CU și a BC este între 15 și 30 de ani. Al doilea punct extrem apare între 60 și 80 de ani. Raportul bărbați/femei pentru CU este 1/1 și pentru BC, 1,1-1,8/1. Frecvența CU și a BC a crescut de două-patru ori în cazul evreilor din Statele Unite, Europa și Africa de Sud. Mai mult, frecvența bolii diferă în funcție de populațiile evreiești. Prevalența BII în rândul evreilor Ashkenazi este de două ori mai mare decât cea a evreilor israeliți, sefardici sau asiatici. Prevalența scade progresiv în rândul albilor non-evrei, a afro-americanilor, a hispanicilor și a asiaticilor. În zonele urbane, prevalența BII este mai crescută decât în zonele rurale, ca și în cazul persoanelor cu nivel socioeconomic superior față de cele cu nivel socioeconomic precar.

Efectul fumatului este diferit la CU și BC. Riscul CU în cazul fumătorilor este de 40% față de nefumători. În plus, foștii fumători au un risc de 1,7 ori mai mare față de nefumători. În schimb, fumatul este asociat unui risc dublu de BC. Contraceptivele orale sunt legate de BC; *odds ratio* pentru BC, la utilizatorii de contraceptive orale, este de aproape 1,4. Apendicectomia protejează împotriva CU, dar este asociată unui risc crescut de BC. Acest risc crescut de BC este observat imediat după intervenție, diminuându-se ulterior,

Scanned with OKEN Scanner

reflectând probleme de diagnosticare la pacienții cu BC incipientă.

BII este o boală familială pentru 5-10% dintre pacienți. La unii, debutul bolii se produce în primii zece ani de viață și în BC, în funcție de localizarea anatomică și tipul clinic în rândul familiilor. Pentru restul pacienților, BII este observată în absența istoricului familial (boală sporadică). Dacă un pacient suferă de BII, riscul de afectare pentru rudele de gradul întâi este de aproximatic 10%. Dacă ambii părinți suferă de BII, fiecare copil prezintă o șansă de 36% de afectare. În studiile efectuate asupra gemenilor, 58% dintre gemenii monozigoți vor prezenta BC și 6% CU, în timp ce 4% dintre gemenii dizigoți vor avea BC și niciunul CU. Riscurile de dezvoltare a BII sunt crescute la rudele de gradul întâi ale pacienților evrei versus non-evrei: 7,8% versus 5,2% pentru BC și 4,5% versus 1,6% pentru CU. Dovezile suplimentare ale predispoziției genetice pentru BII provin de la asocierea sa cu anumite sindroame genetice. CU și BC sunt ambele asociate cu sindromul Turner, iar sindromul Hermansky-Pudlak este asociat cu colita granulomatoasă. Boala de stocare a glicogenului tip 1b poate avea leziuni similare bolii Crohn ale intestinului gros și subțire. Tulburările imunodeficitare severe ca sindromul Wiskott-Aldrich și boala granulomatoasă cronică sunt asociate cu BII. Tulburarea imună, poliendocrinopatia, enteropatia, sindromul X-linkat (IPEX) sunt asociate cu enteropatia și autoimunitatea severe (**Tabelul 17-2**). Alte tulburări imunodeficitare ca hipogamaglobulinemia, deficiența selectivă de IgA și angioedemul ereditar se pot asocia, de asemenea, cu BII.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE

O ipoteză generală menționează că, în cazul indivizilor predispuși genetic, atât factorii exogeni (de exemplu, compoziție normală a microbiotei intestinale), cât și factorii endogeni (de exemplu, funcția de barieră a celulelor epiteliale intestinale, funcția imună ereditară și adaptativă) interacționează pentru a cauza o dereglare cronică a funcției imune a mucoasei, care este modificată ulterior de factorii de mediu specifici (de exemplu, fumatul, enteropatogenii). Deși activarea cronică a sistemului imun mucosal poate reprezenta un răspuns corespunzător la un agent infecțios neidentificat, o cercetare pentru un astfel de agent a fost până acum neprofitabilă în BII. Astfel, BII este considerată în prezent un răspuns imun neadecvat la microbiota comensală endogenă din intestin, cu sau fără anumite componente ale autoimunității. Intestinul normal conține un număr mare de celule imunitare în stadiul cronic al așa-numitei inflamații fiziologice, în care intestinul gros nu primește totalitatea răspunsurilor imunologice la microbiota comensală și antigenii din dietă prin căi reglatorii foarte puternice ale sistemului imunitar (de exemplu, celulele reglatoare FoxP3$^+$ T). Pe durata infecției în gazda normală, activarea totală a țesutului limfoid asociat intestinului apare, dar este perimată rapid de reducerea răspunsului imunitar și a reparației tisulare. În BII, acest proces nu poate fi reglat normal.

CONSIDERAȚII GENETICE

BII este o tulburare poligenetică care generează multiple subgrupuri clinice ale CU și CBCD. Varietatea de abordări genetice, inclusiv studiile genetice ale candidaților, analiza legăturilor și studiul genomului care se centrează pe identificarea bolii asociate, a polimorfismelor *single-nucleotide* (SNP) din genomul uman, au identificat aproximativ 100 de loci asociați bolii pe diferiți cromozomi (**Tabelul 17-3**). Aproximativ o treime dintre acești factori de risc genetici sunt comuni în BC și CU, reprezentând

TABEL 17-2

AFECȚIUNI GENETICE PRIMARE ASOCIATE CU BII

DENUMIRE	ASOCIERE GENETICĂ	FENOTIP
Sindromul Turner	Pierderea unei părți sau a întregului cromozom X	Asociat cu CU și BC colonică
Sindromul Hermansky-Pudlak	Cromozom autosomal recesiv 10q23	Colită granulomatoasă, albinism oculo-cutanat, disfuncție trombocitară, fibroză pulmonară
Sindromul Wiskott-Aldrich (WAS)	Tulburare recesivă X-linkată, pierderea funcției proteinei WAS	Colită, imunodeficiență, disfuncție trombocitară severă și trombocitopenia
Boala depozitelor de glicogen	Deficiența proteinei B1 de transport glucozo-6-fosfat	Colită granulomatoasă în copilărie, cu hipoglicemie, eșecul creșterii, hepatomegalie și neutropenie
Tulburare imună, poliendocrinopatie, enteropatie X (IPEX)	Pierderea factorului de transcripție FoxP3 și a funcției celulei T reglatorii	Enteropatia autoimună asemănătoare CU, cu endocrinopatie (diabet neonatal tip 1 sau tiroidie), dermatită
Debut precoce al BII	Funcție deficitară a receptorului IL-10	BII refractară severă precoce.

Abrevieri: BC, boala Crohn; BII, boala inflamatorie a intestinului; CU, colită ulcerativă; IL, interleukină; WASP, sindromul proteic Wiskott-Aldrich.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

suprapunerea imunopatogenezei și observațiile epidemiologice consecutive ale ambelor afecțiuni în aceleași familii, precum și asemănările în răspunsul la terapie. Întrucât variantele cauzale specifice pentru fiecare genă sau locus nu sunt bine cunoscute, nu este clar dacă asemănările observate ale factorilor de risc genetici asociați cu BC și CU sunt comune la nivel structural și funcțional. Asemănător, mulți dintre factorii de risc genetici identificați sunt asociați riscului altei boli imuno-mediate, sugerând că aceste căi imunogenetice sunt implicate în patogenia multiplelor afecțiuni, motivând capacitatea de răspuns comună la tipurile similare de terapii biologice (de exemplu, terapiile cu factor necrotic antitumoral) și posibila apariție simultană a acestor afecțiuni. Bolile și factorii de risc genetici asociați cu BII includ artrita reumatoidă *(TNFAIP3)*, psoriazisul *(IL23R, IL12B)*, spondilita ankilozantă *(IL23R)*, diabetul zaharat tip 1 *(IL10, PTPN2)*, astmul bronșic *(ORMDL3)* și lupusul eritematos sistemic *(TNFAIP3, IL10)*.

Factorii genetici recunoscuți pentru medierea riscului de BII au scos în evidență importanța numeroaselor mecanisme ale bolii (Tabelul 17-3). Acestea includ următoarele: genele asociate imunității ereditare și autofagiei (de exemplu, *NOD2, ATG16L1, IRGM, JAK2, STAT3*) care funcționează în celulele imunitare înnăscute (atât parenchimale, cât și hematopoietice) pentru a răspunde și elimina bacteriile, microbacteriile și virusurile; cele asociate reticulului endoplasmatic (RE) și stresului metabolic (de exemplu, *XBP1, ORMDL3, OCTN*) care au rol în reglarea activității secretorii a celulelor implicate în răspunsurile la microbiota comensală, precum celulele Paneth și caliciforme, dar și modul în care celulele intestinale răspund la produșii metabolici ai bacteriilor; cele asociate cu reglarea imunității adaptative (de exemplu, *IL23R, IL12B, IL10, PTPN2*), care reglează echilibrul între citokinele inflamatorii și reglatoare și cele implicate în dezvoltarea și rezoluția inflamației (de exemplu, *MST1, CCR6, TNFAIP3, PTGER4*), strângerea

TABEL 17-3

LOCI GENETICI ASOCIAȚI CU BC ȘI/SAU CU

Cr	GENA	DENUMIREA GENEI	FUNCȚIA PROTEICĂ	BC	CU
Imunitatea ereditară și autofagia					
1q23	*ITLN1*	Intelectina 1	Legătură bacteriană	+	
2q37	*ATG16L1*	ATG16 autofagie referitoare la 1 like-16	Autofagie	+	
5q33	*IRGM*	Familia GTPaze legate de imunitate, M	Autofagie	+	
9p24	*JAK2*	Janus kinaze 2	Semnalizează IL-6R și IL-23R	+	+
12q12	*LRRK2*	Kinaza 2 cu regiuni bogate în leucină	Autofagie?	+	
16q12	*NOD2*	Domeniu de oligomerizare a nucleotidului care conține 2	Detectare bacteriană	+	
17q21	*STAT3*	Transductor de semnal și activator al transcripției 3	Semnalizează IL-6R, IL-23R și IL-10R	+	+
Stres și metabolism în RE					
5q31	*SLC22A5*	Familie transportor solubil 22, membrul 5	Transportor carnitină β	+	
7p21	*AGR2*	Gradient 2 anterior	Stres în RE	+	+
17q21	*ORMDL3*	Membru 1 like-3 legat de orosomucoid	Stres în RE	+	+
22q12	*XBP1*	Proteina 1 legată X-box	Stres în RE	+	+
Imunitate adaptativă					
1p31	*IL23R*	Receptor 23 interleukină	Stimulare celulară Th17	+	+
1q32	*IL10*	Interleukină 10	Citokină asociată celulelor Treg		+
5q33	*IL12B*	Interleukină 12B	Lanț IL-12 p40 al IL-12/IL-23	+	+
18p11	*PTPN2*	Fosfatază tirosină proteică, non-receptor tip 2	Echilibrarea celulelor T	+	
Inflamația					
3p21	*MST1*	Macrofage stimulatoare 1	Activare macrofage	+	+
5p13	*PTGER4*	Receptor 4 prostaglandină E	Receptor PGE2	+	+
6q23	*TNFAIP3*	Factor de necroză tumorală, proteină 3 alfa-indusă (A20)	Echilibrare receptor Toll-like	+	
6q27	*CCR6*	Receptor 6 chemokine (C-C)	Migrarea celulelor dendritice	+	

Abrevieri: BC, boala Crohn; CU, colita ulcerativă; GTPaze, trifosfatază guanozină; IL, interleukină; RE, reticul endoplasmatic.
Sursa: Adaptat după A. Kaser și colab., *Ann Rev Immunol* 28:573, 2010.

leucocitelor și producerea mediatorilor inflamației. Unii dintre acești loci sunt asociați cu subtipurile specifice ale bolii, precum asocierea dintre polimorfismele *NOD2* și BC fibrostenozantă, în special în ileon. Cu toate acestea, utilitatea clinică a acestor factori de risc genetici în diagnosticarea, determinarea prognosticului și a răspunsurilor terapeutice rămâne de definit.

REGLAREA IMUNITĂȚII DEFECTUOASE ÎN BII

Sistemul imunitar mucos este în mod normal nereactiv la conținuturile luminale, datorită toleranței orale (mucoase). Atunci când antigenele solubile sunt administrate pe cale orală și nu subcutanată sau intramusculară, se induce lipsa capacității de a răspunde la antigenul specific. Mecanisme multiple sunt implicate în inducția toleranței orale și includ deleția sau anergia celulelor T reactive la antigen sau inducția celulelor $CD4^+$ care suprimă inflamarea intestinului gros (de exemplu, celulele reglatorii T care exprimă factorul de transfer FoxP3), care secretă citokinele antiinflamatorii, ca interleukina (IL) 10 și factorul de creștere transformator β (TGF-β). Toleranța orală poate fi responsabilă de absența răspunsului imun la antigenele dietetice și microbiota comensală din lumenul intestinal. În BII, supresia inflamației este modificată, conducând la inflamare necontrolată. Mecanismele acestei supresii reglate imunitar sunt cunoscute parțial.

Analiza șoarecilor knockout ($^{-/-}$) sau transgenici (Tg) în BII a arătat că eliminarea citokinelor specifice (de exemplu, IL-2, IL-10, TGF-β) sau a receptorilor lor, a moleculelor asociate cu recunoașterea antigenului celulelor T (de exemplu, receptorii antigenici ai celulelor T) sau interferența cu funcția de barieră a celulelor epiteliale intestinale și cu reglarea răspunsurilor la bacteriile comensale (de exemplu, XBP1, N-cadherin, glicoproteina mucoasă sau NFkB) conduc la colită sau enterită spontană. În majoritatea cazurilor, inflamația intestinală la aceste modele necesită microflora comensală. Astfel, varietatea modificărilor specifice poate conduce la activarea imunității de către microflora comensală și inflamație în intestinele șoarecilor. Modul în care aceste aspecte sunt legate de BII umană rămâne de definit, dar este corespunzător răspunsurilor defectuoase ale gazdei susceptibile genetic la bacteriiile comensale.

Atât în CU, cât și în BC, calea inflamatorie a fost provocată de predispoziția genetică asociată cu sensibilitatea și reactivitatea imunității înnăscute necorespunzătoare la bacteriile comensale, împreună cu căile reglatoare inadecvate care conduc la celulele $CD4^+T$ activate în lamina propria, secretând cantități excesive de citokine inflamatorii legate de citokinele anti-inflamatorii. Anumite citokine activează alte celule inflamatorii (macrofage și celule B), iar altele acționează indirect în recrutarea altor limfocite, leucocite inflamatorii și celulele mononucleare din sistemul circulator în intestinul gros prin interacțiunile dintre receptorii gazdă din leucocite (de exemplu, integrină $\alpha^4\beta_7$) și adresinele din endoteliul vascular (de exemplu, MadCAM1). Celulele T helper $CD4^+T$ (T_H), care generează inflamația, reprezintă cele trei tipuri majore, toate putând fi asociate cu colita din modelele animale și poate umane: celule T_H1 [secretă interferon (IFN) γ], celule T_H2 (secretă IL-4, IL-5, IL-13) și T_H17 (secretă IL-17, IL-21). Celulele T_H1 induc inflamația granulomatoasă transmurală care seamănă cu BC, celulele T_H2 și celulele T natural killer înrudite care secretă IL-13 induc inflamația mucoasă superficială asemănătoare CU, iar celulele T_H17 pot fi responsabile pentru acumularea de neutrofile. Fiecare dintre aceste subgrupuri de celule T se reglează unul pe celălalt. Calea citokinei T_H1 este inițiată de IL-12, o citokină-cheie în patogeneza modelelor experimentale ale inflamației mucoasei. IL-4 și IL-23, împreună cu IL-6 și TGF-β, induc celulele T_H2 și, respectiv, T_H17. Macrofagele active secretă factorul de necroză tumorală (TNF și IL-6). Astfel, utilizarea anticorpilor pentru a bloca citokinele proinflamatorii (de exemplu, anti-TNF, anti-IL-12, anti-IL-23, anti-IL-6, anti-IFN-γ) sau moleculele asociate recrutării de leucocite (de exemplu, anti-$\alpha^4\beta_7$), sau a citokinelor care reduc inflamația și susțin celulele T (de exemplu, IL-10) sau funcția barierei intestinale, poate fi benefică pacienților cu inflamația intestinală.

CASCADA INFLAMATORIE ÎN BII

Imediat ce BII a fost inițiat de detectarea imunității ereditare anormale a bacteriilor de celulele parenchimatoase (de exemplu, celulele epiteliale intestinale) și celulele hematopoietice (de exemplu, celulele dendritice), răspunsul inflamator imun este perpetuat prin activarea celulelor T. Cascada secvențială a agenților de mediere a inflamației extinde răspunsul; fiecare pas este un potențial obiectiv în terapie. Citokinele inflamatorii ca IL-1, IL-6 și TNF au efecte adverse asupra țesuturilor. Acestea cresc fibrogeneza, producerea de colagen, activarea metalo-proteinazelor din țesut și producerea altor mediatori inflamatori; activează, de asemenea, cascada coagulării în vasele de sânge locale (de exemplu, producere crescută de factor Willebrand). Aceste citokine sunt produse în mod normal ca răspuns la infecție, dar sunt dezactivate sau reduse la momentul potrivit pentru limitarea afectării țesutului.

În cazul BII, activitatea lor este neregulată, rezultând un dezechilibru dintre agenții de mediere proinflamatori și antiinflamatori. Medicamentele, precum compușii de acid aminosalicilic 5 (5-ASA), inhibă puternic acești mediatori inflamatori prin inhibarea factorilor de transcripție ca NFkB.

FACTORII EXOGENI

BII poate avea o etiologie infecțioasă nedefinită. Studiile observaționale au arătat că mai mulți agenți patogeni (de exemplu, *Salmonela, Shigella, Campylobacter, Clostridium difficile*

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

etc.) pot iniția BII prin declanșarea unui răspuns inflamator pe care sistemul imunitar mucos nu îl poate controla. Cu toate acestea, la pacientul cu BII, microflora normală este percepută necorespunzător, ca și cum ar fi patogenă. Modificările în compoziția microflorei comensale sunt observate atât la BC, cât și la CU. Totuși, nu se cunoaște dacă aceste modificări sunt primare sau secundare inflamației. Microorganismele anaerobe, mai ales speciile de *Bacteroides* și *Clostridia*, și unele specii aerobe ca *Escherichia* pot fi responsabile de inducerea inflamației. Această noțiune este susținută de răspunsul imun al pacienților cu BC la un număr de antigeni bacterieni. În plus, agenții care modifică flora intestinală, precum metronidazolul, ciprofloxacina și dieta elementară, pot ameliora BC. De asemenea, BC răspunde și la deviația fecală, demonstrând capacitatea conținutului luminal de a agrava afecțiunea. Invers, alte microorganisme, supranumite probiotice (de exemplu, *Faecalibacterium prausnitzii, Lactobacillus, Bifidobacterium, Taenia suis, Saccharomyces boulardii* etc.), pot reduce inflamația la modelele animale și oameni.

Factorii psihologici pot contribui la agravarea simptomelor. Evenimentele majore din viață, ca boala sau decesul în familie, divorțul sau separarea, conflictul interpersonal sau alte pierderi majore, sunt asociate cu o creștere a simptomelor BII, ca durerea, disfuncția intestinului gros și sângerarea. Stresul zilnic acut poate agrava simptomele legate de intestinul gros în urma controlării evenimentelor majore din viață. Când se măsoară cu scale psihologice valide, pacienții cu BII activă au o stare psihologică mai puțin bună și gestionează mai slab stresul major în comparație cu pacienții fără BII din grupul de control.

PATOLOGIE

COLITA ULCERATIVĂ: CARACTERISTICI MACROSCOPICE

CU este o afecțiune a mucoasei care implică de obicei rectul și se extinde proximal pentru a implica tot colonul sau o parte din el. La aproximativ 40-50% dintre pacienți boala este limitată la rect și rectosigmoid, la alți 30-40% boala se extinde dincolo de sigmoid, dar nu implică tot colonul, iar alți 20% suferă de colită totală. Răspândirea în proximitate apare în continuu, fără zone de mucoasă neimplicate. În cazul afectării întregului colon, inflamația se extinde 2-3 cm în ultima porțiune a ileonului la 10-20% dintre pacienți. Modificările endoscopice ale *ileitei de reflux (backwash)* sunt superficiale și moderate, având o semnificație clinică minoră. Deși macroscopic se pot observa zone cruțate, biopsiile de mucoasă din acestea sunt de obicei anormale. Astfel, este important să se obțină multiple biopsii de mucoasă aparent neimplicată, fie proximal, fie distal, pe durata endoscopiei. Un semnal de alarmă este faptul că terapia medicală eficientă poate modifica aspectul mucoasei, și anume zonele cruțate sau întregul colon pot fi normale din punct de vedere microscopic.

În inflamația moderată, mucoasa este eritomatoasă și are o suprafață granulară fină care seamnă cu o hârtie abrazivă. În cazurile severe, mucoasa este hemoragică, edematoasă și ulcerată (**Fig. 17-1**). În afecțiunea cronică, pot fi prezenți polipi inflamatorii (pseudopolipi) ca rezultat al regenerării epiteliale. Mucoasa poate părea normală în stadiul de remisie, dar, în cazul pacienților cu mai mulți ani de boală, aceasta apare atrofică și fără caracteristici, întregul colon devenind mai îngust și scurtat. Pacienții cu boală fulminantă pot dezvolta colită toxică sau megacolon toxic, unde peretele intestinului gros se subțiază, mucoasa fiind grav ulcerată. Acesta poate conduce la perforare.

COLITA ULCERATIVĂ: CARACTERISTICI MICROSCOPICE

Descoperirile histologice se corelează bine cu aspectul endoscopic și evoluția clinică a CU. Procesul este limitat la mucoasa și submucoasa superficială, cu straturile profunde neafectate, exceptând boala fulminantă. În CU, două trăsături histologice majore sugerează cronicitatea și ajută la diferențierea acesteia de infecții sau colita autolimitată acută. În primul rând, arhitectura criptică a colonului este afectată; criptele pot fi bifide și reduse din punct de vedere al numărului, adesea cu un spațiu între baza criptelor și musculara mucoasei. În al doilea rând, unii pacienți prezintă celule plasmatice bazale și multiple agregate limfoide bazale. Pot

FIGURA 17-1
Colită ulcerativă. Boală mucoasă difuză (nesegmentară), cu zone extinse de ulcerație. Peretele intestinului gros nu este îngroșat și nu există leziuni în pavaj. *(Prin amabilitatea dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Bringham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts: cu permisiune).*

apărea congestie vasculară a mucoasei, cu edem și hemoragie focală, și o infiltrație celulară inflamatorie de neutrofile, limfocite, celule plasmatice și macrofage. Neutrofilele invadează epiteliul, de obicei în cripte, generând criptita și, în final, abcese criptice (Fig. 17-2). Modificările ileale la pacienții cu ileită „backwash" includ atrofia viloasă și regenerarea criptică cu inflamație crescută, inflamație netrofilă și mononucleară crescută în lamina propria și criptita neuniformă și abcese criptice.

BOALA CROHN: CARACTERISTICI MACROSCOPICE

BC poate afecta orice porțiune a tractului gastrointestinal (GI) de la cavitatea bucală la anus. Aproximativ 30-40% dintre pacienți suferă doar de boala intestinului subțire, 40-50% suferă de afecțiuni ale intestinului subțire și gros, iar alți 15-20% doar de colită. În cazul a 75% dintre pacienții cu boala intestinului subțire, ileonul terminal este implicat în 90%. Spre deosebire de CU, care implică aproape întotdeauna rectul, acesta este ocolit de BC. BC este segmentală cu porțiuni cruțate în zona mijlocie a intestinului afectat (Fig. 17-3). Fistulele perirectale, fisurile, abcesele și stenoza anală sunt prezente la o treime dintre pacienții cu BC, în special la cei cu implicare a colonului. Rareori, BC poate afecta și ficatul sau pancreasul.

Spre deosebire de CU, BC este un proces transmural. Din punct de vedere endoscopic, ulcerațiile superficiale mici sau aftoide sunt caracteristice unei afecțiuni moderate. În boala mai activă, ulcerațiile stelate fuzionează longitudinal și transversal pentru a demarca insule de mucoasă de obicei normală din punct de vedere histologic. Acest aspect de „piatră de pavaj" este caracteristic BC, atât endoscopic, cât și radiografic cu bariu. Ca și în CU, pseudopolipi se pot forma și în BC.

BC activă se caracterizează prin inflamație focală și formarea de traiecte fistulare care rezultă din fibroza și stricturа intestinului gros. Peretele intestinului gros se îngustează și devine fibrotic, cauzând obstrucție cronică, recurentă a intestinului gros. Proiecțiile mezenterului îngroșat îngustează intestinul gros, iar inflamația seroasei și mezenterică susține apariția aderențelor și formarea fistulelor.

BOALA CROHN: CARACTERISTICI MICROSCOPICE

Leziunile inițiale sunt ulcerațiile aftoide și abcese criptice focale cu pierderea agregării macrofagelor care formează granuloame necazeificate în toate straturile peretelui intestinului gros (Fig. 17-4). Granuloamele pot fi văzute în ganglionii limfatici, mezenter, peritoneu, ficat și pancreas. Deși granuloamele reprezintă trăsături patognomonice ale BC, acestea se găsesc rar în biopsia mucoasă. Rezecția chirurgicală relevă granuloame în aproape jumătate dintre cazuri. Alte trăsături histologice ale BC includ agregatele limfoide submucoase sau subseroase, în special departe de zonele de ulcerație, zone macro- și microscopice cruțate și inflamația transmurală însoțită de fisuri care pătrund profund în peretele intestinului gros, formând uneori fistule sau abcese locale.

FIGURA 17-2
Imagine de ansamblu a mucoasei colonice (putere medie) în colita ulcerativă, evidențiind inflamație mixtă difuză, limfoplasmacitoză bazală, atrofie criptică și neuniformitate, precum și eroziune superficială. Aceste trăsături sunt tipice în colita ulcerativă activă cronică. *(Prin amabilitatea dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Bringham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts: cu permisiune).*

FIGURA 17-3
Boala Crohn a colonului indicând îngustarea peretelui, cu stenoză, ulcer serpiginos liniar și îngroșare a mucoasei. *(Cu amabilitatea dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Bringham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts: cu permisiune.*

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

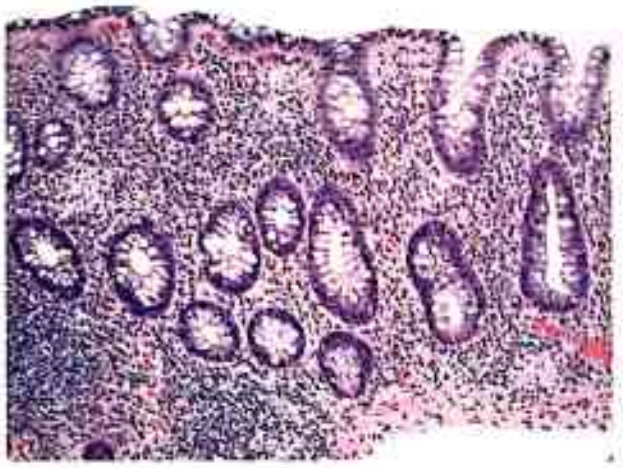


FIGURA 17-4
Imagine de ansamblu a colitei Crohn (putere medie) indicând inflamația cronică și acută mixtă, atrofia criptică și multiple granuloame epiteliale mici din mucoasă. *(Prin amabilitatea dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Bringham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts: cu permisiune.)*

PREZENTARE CLINICĂ

COLITA ULCERATIVĂ

Semne și simptome

Simptomele majore ale CU sunt: diareea, sângerarea rectală, tenesmele, scurgerile de mucus și durerea abdominală sub formă de crampe. Gravitatea simptomelor se corelează cu extinderea bolii. Deși CU poate prezenta aspect acut, simptomele au fost de obicei prezente timp de săptămâni și chiar luni. Ocazional, diareea și sângerarea sunt intermitente și moderate, pacientul neadresându-se medicului.

Pacienții care suferă de proctită pierd de obicei sânge proaspăt sau mucus impregnat cu sânge, fie amestecat în scaun, fie separat, pe suprafața unui scaun normal sau tare. Aceștia suferă și de tenesme sau au senzație de evacuare incompletă, dar rar însoțită de durere abdominală. În cazul proctitei și al proctosigmoiditei, tranzitul proximal încetinește, ceea ce poate cauza apariția constipației, prezentă la numeroși pacienți cu boală distală.

Atunci când boala se extinde dincolo de rect, sângele este de obicei amestecat în scaun sau se poate observa diaree cu sânge evident. Motilitatea colonică este modificată prin inflamație, cu tranzit rapid printr-un intestin inflamat. Atunci când boala este severă, pacienții elimină un scaun lichid cu sânge, puroi și materie fecală. Diareea apare de obicei noaptea și/sau în a doua parte a zilei. Deși durerea severă nu reprezintă un simptom esențial, anumiți pacienți cu boala activă pot prezenta disconfort vag în zona inferioară abdominală sau crampe localizate în zona centrală a abdomenului. Crampele și durerea abdominală grave pot apărea în mai multe episoade ale bolii. Alte simptome includ anorexia, amețeala, vărsăturile, febra și pierderea în greutate.

Semnele fizice ale proctitei implică un canal anal sensibil și sânge la examenul rectal. În cazul unei boli avansate, pacienții prezintă sensibilitate la palparea directă a colonului. Pacienții cu colită toxică suferă de sângerare și durere severe, iar cei cu megacolon prezintă timpanism hepatic. Ambele pot avea semnele unei peritonite dacă s-a produs perforarea. Clasificarea activității bolii este indicată în Tabelul 17-4.

Caracteristici de laborator, endoscopice și radiologice

Boala activă poate fi asociată cu o creștere a reactanților în fază acută [proteina reactivă C (CRP)], numărul trombocitelor, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) și o scădere a hemoglobinei. Lactoferina fecală este un marker foarte sensibil și specific în detectarea inflamației intestinale. Nivelurile de calprotectină fecală se corelează bine cu inflamația histologică și detectarea infecției rezervorului ileal. În cazul pacienților cu un nivel avansat al bolii, nivelul albuminei serice va scădea rapid. Leucocitoza poate fi prezentă, dar nu este un indicator specific al activității bolii. Proctita sau proctosigmoidita cauzează rar o creștere a CRP. Diagnosticul se leagă de istoricul pacientului, de simptomele clinice, examenul scaunului negativ antibacterian, toxina *C. difficile* și ouă și paraziți, aspectul sigmoidoscopic (vezi Fig. 12-4A) și histologia specimenelor bioptice rectale sau colonice.

Sigmoidoscopia este folosită pentru a evalua activitatea bolii și este efectuată de obicei înainte de tratament. Dacă pacientul nu acuză puseuri acute, se va folosi colonoscopia pentru evaluarea extinderii și a activității bolii (Fig. 17-5). Boala ușoară endoscopic se caracterizează prin eritem, desen vascular dezorganizat și friabilitate ușoară. Boala moderată este caracterizată prin eritem marcat, desen vascular absent, fragilitate și eroziuni, iar boala severă prin sângerări spontane și ulcerații. Trăsăturile histologice se schimbă mai lent decât trăsăturile clinice, dar pot fi, de asemenea, folosite pentru clasificarea activității bolii.

Modificarea radiologică inițială a CU, vizibilă pe filmul clismei cu bariu, este o granularitate mucoasă fină. Cu creșterea severității, mucoasa se îngroașă și apar ulcerații superficiale. Ulcerațiile profunde pot apărea drept ulcere „buton de guler" care indică faptul că ulcerația a pătruns în mucoasă. Haustralele pot fi normale în boala ușoară, dar, pe măsură ce boala avansează, acestea devin edematoase și îngroșate. Pierderea haustrației poate apărea în special la pacienții cu boală prelungită. Mai mult, colonul se scurtează și se îngustează. Polipii din colon pot fi polipi postinflamatori sau pseudopolipi, polipi adenomatoși sau carcinom.

Scanarea CT nu este la fel de utilă ca endoscopia sau clisma cu bariu în stabilirea diagnosticului CU, însă rezultatele includ îngroșarea murală ușoară (< 1,5 cm), densitatea neomogenă a peretelui, absența îngroșării peretelui

TABELUL 17-4

COLITA ULCERATIVĂ: PREZENTAREA BOLII

	UȘOARĂ	MODERATĂ	GRAVĂ
Tranzit intestinal	< 4 ori pe zi	4-6 ori pe zi	> 6 ori pe zi
Sânge în scaun	Puțin	Moderat	Sever
Febră	Nu	< 37,5°C (< 99,5°F)	> 37,5°C (> 99,5°F)
Tahicardie	Nu	< 90 puls mediu	>90 puls mediu
Anemie	Ușoară	> 75%	≤ 75%
Viteza de sedimentare a hematiilor	< 30 mm		> 30 mm
Aspect endoscopic	Eritem, desen vascular dezorganizat, granularitate fină	Eritem marcat, granularitate aspră, markeri vasculari absenți, sângerare la contact, fără ulcerații	Sângerări spontane, ulcerații

intestinului subțire, grăsime perirectală și presacrală crescută, aspectul țintă al rectului și adenopatie.

Complicații

Doar 15% dintre pacienții cu CU se prezintă la medic cu boală extrem de gravă. Hemoragia masivă apare în cazuri grave la 1% dintre pacienți, iar tratamentul oprește de obicei sângerarea. Cu toate acestea, dacă un pacient are nevoie de 6-8 unități de sânge în 24-48 de ore, se recomandă colectomia. *Megacolonul toxic* este definit ca un colon drept sau transvers cu diametrul > 6 cm, cu pierderea haustrației la pacienții cu episoade severe de CU. Apare la aproximativ 5% dintre atacuri și poate fi declanșat de anomaliile electrolitice și narcotice. Aproximativ 50% dintre dilatațiile acute se vindecă doar prin intermediul terapiei medicamentoase, însă colectomia urgentă este necesară în cazul celor care nu prezintă o ameliorare a stării. Perforarea reprezintă cea mai periculoasă complicație locală, semnele peritonitei nefiind vizibile, în special la pacienții care primesc glucocorticoizi. Deși perforarea este rară, rata mortalității prin perforarea care complică megacolonul toxic este de 15%. Mai mult, pacienții pot dezvolta colită toxică și ulcerații atât de severe, încât intestinul se poate perfora spontan fără a fi inițial dilatat.

Stricturile apar la 5-10% dintre pacienți și sunt întotdeauna motive de îngrijorare în CU din cauza posibilității neoplasiei. Deși stricturile benigne se pot forma din cauza inflamației și a fibrozei din CU, stricturile nepenetrate de colonoscop trebuie considerate maligne până la proba contrarie. O strictură care nu permite trecerea colonoscopului este indicație pentru intervenția chirurgicală. Pacienții cu colită ulcerativă dezvoltă de obicei fisuri anale, abcese perianale sau hemoroizi, însă apariția leziunilor perianale trebuie să indice prezența BC.

FIGURA 17-5

Colonoscopie evidențiind colită ulcerativă acută: inflamarea gravă a colonului cu eritem, fragilitate și exsudate. *(Prin amabilitatea dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Bringham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; cu permisiune.)*

BOALA CROHN

Semne și simptome

Deși BC se prezintă de obicei ca o inflamație cronică sau acută a intestinului gros, procesul inflamator evoluează spre unul dintre cele două modele ale bolii: obstrucția fibrostenotică sau fistula penetrantă, fiecare în parte având tratamente și prognosticuri diferite. Localizarea bolii influențează manifestările clinice.

Ileocolita

Intrucât cel mai comun loc de inflamare este ileonul terminal, prezentarea obișnuită a ileocolitei este un istoric cronic de episoade recurente dureroase în flancul drept și diaree. Uneori, prezentarea inițială mimează apendicita acută cu durere pronunțată în flancul drept, masă palpabilă, febră

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

și leucocitoză. Durerea este de obicei colicativă, este precedată și urmată de defecație. De obicei, pacientul este subfebril. Temperatura crescută sugerează formarea unui abces intraabdominal. Pierderea în greutate este comună – de obicei, 10-20% din masa corporală, având drept consecințe diareea, anorexia și frica de alimentare.

În flancul drept, poate fi palpată o masă inflamatorie, compusă din intestinul gros inflamat, mezenterul aderent și indurat, precum și din ganglioni limfatici abdominali măriți. Extensia masei poate genera obstrucționarea ureterului drept sau inflamarea vezicii urinare, manifestate prin disurie și febră. Edemul, îngroșarea peretelui intestinului gros și fibroza acestuia asociate cu masa palpabilă indică un lumen intestinal îngust la radiografie („semnul sforii").

Obstrucția intestinului gros poate lua diferite forme. În fazele inițiale ale bolii, edemul peretelui și spasmul generează manifestări obstructive intermitente și accentuarea durerii postprandiale. Pe durata mai multor ani, inflamația persistentă evoluează gradual spre îngustare fibrostenotică și strictură. Diareea se va reduce și va fi înlocuită de obstrucția cronică a intestinului gros. Episoadele acute de obstrucție apar, de asemenea, fiind cauzate de inflamație și spasm sau câteodată prin impactarea alimentelor nedigerate sau a medicamentelor. Aceste episode se rezolvă de obicei prin administrarea de fluide pe cale intravenoasă și decompresie gastrică.

Inflamația gravă a regiunii ileocecale poate conduce la subțierea localizată a peretelui, cu microperforare și formarea de fistule în intestinul adiacent, piele sau vezica urinară, sau la un abces în mezenter. Fistulele enterovezicale se prezintă în mod obișnuit cu disurie sau infecții urinare recurente, sau, mai puțin comun, pneumaturie sau fecalurie. Fistulele enterocutanate urmăresc planurile tisulare cu rezistență redusă, drenând de obicei prin cicatricele chirurgicale abdominale. Fistulele enterovaginale sunt rare și se manifestă sub forma unei dispareunii sau scurgeri vaginale dureroase, cu miros neplăcut sau feculent. Acestea nu se dezvoltă decât după o histerectomie anterioară.

Jejunoileita

Boala inflamatorie prelungită este asociată cu pierderea suprafeței digestive și absorbante, producând absorbția necorespunzătoare și steatoreea. Carențele nutritive pot rezulta din ingerarea redusă și din pierderile enterice de proteine și alte nutrimente. Malabsorbția intestinală poate genera anemie, hipoalbuminemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, coagulopatie și hiperoxalurie cu nefrolitiază în cazul pacienților cu colon intact. Numeroși pacienți necesită administrarea de fier pe cale orală și adesea intravenoasă. Fracturile vertebrale sunt cauzate de combinația de deficit de vitamina D, hipocalcemie și utilizarea prelungită de glucocorticoizi. Pelagra cauzată de carența de niacină poate apărea în boala intestinului subțire extinsă, iar absorbția necorespunzătoare de vitamină B_{12} poate conduce la anemia megaloblastică și simptomele neurologice. Alte nutrimente importante care trebuie măsurate și înlocuite dacă sunt scăzute includ folatul și vitaminele A, E și K. Nivelul de minerale ca zincul, seleniul, cuprul și magneziul este scăzut în cazul pacienților cu inflamația sau rezecția extinsă a intestinului subțire. Majoritatea pacienților trebuie să ia suplimente cu multivitamine, calciu și vitamina D.

Diareea este caracteristică bolii active. Cauzele sale sunt: (1) creșterea bacteriilor din staza obstructivă sau fistulizarea, (2) absorbția necorespunzătoare a acidului biliar din cauza afectării sau rezecției ileonului terminal și (3) inflamația intestinală cu scăderea absorbției de apă și creșterea secreției de electroliți.

Colita și boala perianală

Pacienții care suferă de colită prezintă febră scăzută, stare generală de rău, diaree, crampe abdominale și, uneori, hematochezie. Sângerările severe nu sunt frecvente ca în cazul CU și apar doar la jumătate dintre pacienții cu boala colonică exclusivă. Doar 1-2% sângerează masiv. Durerea este cauzată de trecerea materiilor fecale prin segmentele îngustate și inflamate ale intestinului gros. Complianța rectală scăzută este o altă cauză a diareii în cazul pacienților cu colită Crohn. Megacolonul toxic este rar, dar poate fi observat împreună cu inflamația severă și afecțiunea de scurtă durată.

Strictura poate apărea în colon la 4-16% din pacienți și produce simptomele unei ocluzii colonice. Dacă endoscopistul nu poate trece de strictură în colita Crohn, trebuie să se aibă în vedere intervenția chirurgicală, în special dacă pacientul are simptomele unei ocluzii cronice. Boala colonică poate fistuliza în stomac sau în duoden, cauzând vărsături fecalide, sau în intestinul subțire, cauzând absorbția necorespunzătoare prin „scurt-circuitare" și creșterea excesivă a bacteriilor. Zece la sută din femeile care suferă de colită Crohn vor dezvolta fistule rectovaginale.

Boala perianală afectează o treime dintre pacienții diagnosticați cu colită Crohn și se manifestă prin incontinență, formațiuni anale asemănătoare hemoroizilor, stricturi anale, fistule anorectale și abcese perirectale. Nu toți pacienții cu fistulă perianală prezintă inflamație colonică la endoscopie.

Boala gastroduodenală

Simptomele și semnele afecțiunii tractului GI superior includ amețeala, vărsături și durerea epigastrică. Pacienții suferă de obicei de gastrită *Helicobacter pylori*-negativă. A doua porțiune a duodenului este mai frecvent implicată decât bulbul. Fistulele care implică stomacul sau duodenul provin din intestinul subțire sau gros și nu semnifică neapărat implicarea tractului GI superior. Pacienții cu BC gastroduodenală avansată evoluează spre obstrucția gastrică cronică.

Caracteristici de laborator, endoscopice și radiologice

Anomaliile de laborator includ VSH și CRP crescute. În forma severă, rezultatele includ hipoalbuminemia, anemia și leucocitoza.

Trăsăturile endoscopice ale BC includ neafectarea rectului, ulcerațiile aftoide, fistulele și leziunile discontinue. Colonoscopia permite examinarea și biopsia leziunilor de masă sau a stricturilor și biopsia ileonului terminal. Endoscopia tractului GI superior este utilă în diagnosticarea implicării gastroduodenale la pacienții cu simptome de tract GI superior. Stricturile ileale sau colonice pot fi dilatate prin introducerea unui balon prin colonoscop. Stricturile ≤ 4 cm și cele din locurile anastomotice răspund mai bine la dilatarea endoscopică. Rata de perforare este 10%. Majoritatea endoscopiștilor dilată doar stricturile fibrotice și nu pe cele asociate cu inflamația activă. Endoscopia cu videocapsulă wireless (WCE) permite vizualizarea directă a întregii mucoase a intestinului subțire (Fig. 17-6). Câmpul de diagnosticare a leziunilor detectate care sugerează BC activă este mai mare cu WCE decât cu CT-enterografia sau radiografiile seriate. WCE nu poate fi folosită în cazul unei stricturi a intestinului subțire. Retenția capsulei apare la < 1% dintre pacienții suspectați de BC, dar la pacienții cu BC stabilită rata de retenție este 4-6%.

În BC, caracteristicile radiologice ale intestinului subțire includ cute îngroșate și ulcerații aftoide. Aspectul de „piatră de pavaj" cauzat de ulcerațiile longitudinale și transversale apare mai frecvent la nivelul intestinului subțire. În cazul unei boli mai avansate, se pot detecta stricturi, fistule, mase inflamatorii și abcese. Caracteristicile macroscopice inițiale ale BC colonice sunt ulcerele aftoide. Aceste ulcerații mici sunt adesea numeroase și separate printr-o mucoasă normală. Pe măsură ce boala progresează, ulcerele aftoide se măresc, devin profunde și, ocazional, sunt interconectate, formând ulcere longitudinale stelate, serpiginoase și liniare (vezi Fig. 12-4B).

Inflamația transmurală a BC conduce la un diametru luminal scăzut și distensibilitate limitată. Pe măsură ce ulcerațiile avansează spre profunzime, acestea pot duce la formarea unei fistule. „Semnul sforii" radiologic reprezintă zone extinse de inflamație și fibroză circumferențială, determinând segmente lungi de îngustare luminală. Tipul segmentar de BC se caracterizează prin zone largi de intestin normal sau dilatat între segmentele afectate.

CT-enterografia combină rezoluția spațială și temporală a multidetectorului CT cu volume mari de substanță de contrast enterică neutră, ingerată pentru a permite vizualizarea întregului intestin subțire și a lumenului acestuia. Spre deosebire de CT obișnuită, folosită pentru detectarea complicațiilor extraenterice ale BC, precum fistula și abcesele, CT-enterografia evidențiază clar inflamația intestinului asociată cu BC prin expunerea hiperamplificării, a stratificării și a îngroșării murale, vasa recta congestionate și modificările inflamatorii perienterice (Fig. 17-7 și 17-8). CT-enterografia este primul test în evaluarea suspiciunii de BC și a complicațiilor sale. Ca test inițial la copii și adulții cu multiple expuneri la radiații, RMN-enterografia este comparabilă cu CT în diagnosticarea exactă. RMN pelvian este superior CT în demonstrarea leziunilor pelviene ca abcesele ischiorectale și fistula perianală (Fig. 17-9).

FIGURA 17-6
Imagine endoscopică cu videocapsula wireless la un pacient cu boala Crohn a ileusului, evidențiind ulcerații și îngustarea lumenului intestinal. *(Prin amabilitatea dr. S. Reddy, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Bringham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; cu permisiune).*

Complicații

Întrucât BC este un proces transmural, se dezvoltă aderențe seroase, furnizând căi directe pentru formarea fistulelor și reducerea incidenței perforării libere. Perforația apare la 1-2% dintre pacienți, de obicei în ileon, dar uneori și în jejun sau ca o complicație a megacolonului toxic. Peritonita prin perforație liberă, în special colonică, poate fi fatală. Abcesele intraabdominale și pelviene apar la 10-30% dintre pacienții cu boala Crohn la un moment dat în evoluția afecțiunii. Drenajul percutanat ghidat cu CT al abcesului reprezintă terapia standard. În pofida drenajului adecvat, majoritatea pacienților au nevoie de rezecția chirurgicală a segmentului de intestin afectat. Drenajul percutanat are o rată de eșec destul de mare în cazul abceselor peretelui abdominal. Terapia cu glucocorticoizi sistemici crește riscul de abcese intraabdominale și pelviene la pacienții cu BC care nu au suferit niciodată o operație. Alte complicații includ obstrucția intestinală la 40%, hemoragia masivă, malabsorbția și boala perianală severă.

Markerii serologici

Pacienții cu boala Crohn prezintă o variație mare în modul în care se prezintă și evoluează în timp. Unii pacienți pot prezenta o activitate ușoară și reacționează bine la tratamentul medicamentos, dar mulți alții prezintă un stadiu

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

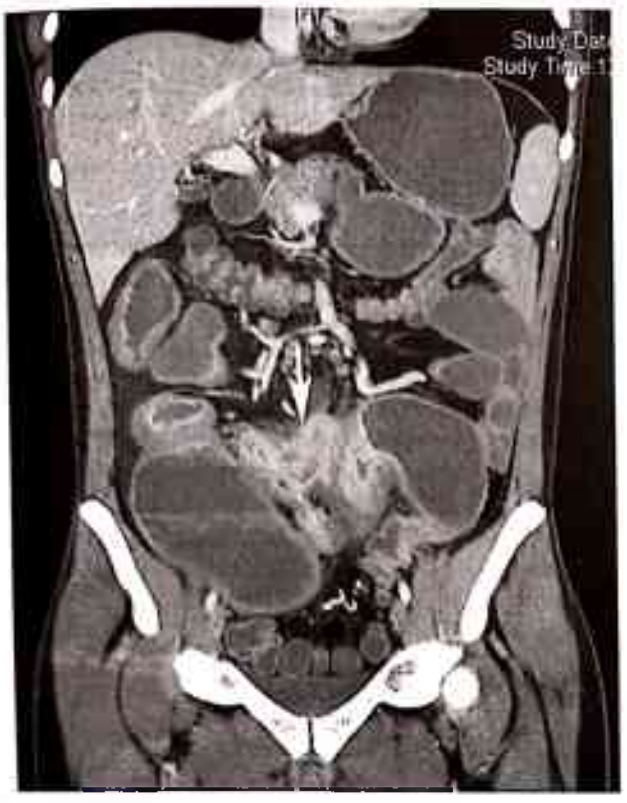


FIGURA 17-7
Tomografia computerizată cu detectori multipli și contrast coronal amplificat (MDCT) obținută după administrarea orală a 1350 cm^3 de substanță de contrast neutră, indicând dilatarea anselor intestinului subțire, hiperamplificarea mucoasă segmentară, tracturi sinusale interanse (săgeata albă) și benzi de grăsime mezenterică. *(Prin amabilitatea dr. K. Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Bringham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; cu permisiune.)*

FIGURA 17-8
Tomografia computerizată cu detectori multipli și contrast coronal amplificat (MDCT)) obținută după administrarea orală a 1350 cm^3 de substanță de contrast neutră, indicând hiperamplificarea mucoasei ileonului terminal prin îngroșarea și dilatarea prestenotică ușoară. *(Prin amabilitatea dr. K. Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Bringham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; cu permisiune.)*

sever și pot dezvolta complicații care necesită intervenția chirurgicală. Terapiile biologice actuale în dezvoltare pot să fie de folos în prevenirea evoluției bolii și să ofere o viață mai bună pacienților cu boala Crohn. Riscurile potențiale ale terapiilor biologice sunt: infecția și neoplasmul, și de aceea este important să se stabilească în momentul diagnosticării care dintre pacienți au mai mare nevoie de terapie medicală agresivă. Același argument este valabil și în cazul pacienților cu CU.

S-au descris subgrupuri de pacienți cu răspunsuri imunologice diferite la antigenele microbiene. Acestea includ anticorpii antiproteină C porină din membrana externă (OmpC) a *E. Coli*, care se găsesc la 55% dintre pacienții cu BC, un anticorp antiI_2, un omolog al familiei factorului de transcripție bacteriană dintr-o secvență asociată *Pseudomonas fluorescens*, care se găsește la 50-54% dintre pacienții cu BC, precum și anti-*Saccharomyces cerevisae* (ASCA) și autoantigene [anticorpi citoplasmatici perinucleari antinetrofilici (pANCA)]. Un răspuns imunitar nou, anti-flagelină (anti-Cbir 1) a fost identificat la aproximativ 50% dintre pacienții cu boalaă Crohn și s-a sugerat că reprezintă un subgrup unic al pacienților cu BC.

Din păcate, acești markeri serologici sunt puțin folosiți în diagnosticarea CU sau a BC și în prezicerea evoluției bolii. Pentru reușita diagnosticării BII și a diferențierii dintre BC și CU, eficacitatea acestor teste serologice depinde de prevalența BII la populațiile nespecifice. pANCA pozitiv se găsește la aproape 60-70% dintre pacienții cu CU și la 5-10% dintre pacienții cu BC; 5-15% dintre rudele de gradul întâi ale pacienților cu CU sunt pANCA-pozitivi, în timp ce doar 2-3% din populația generală sunt pANCA-pozitivi.

60-70% dintre pacienții cu BC, 10-15% dintre cei CU și până la 5% din grupul de control non-BII sunt ASCA-pozitivi. În cazul pacienților cu prevalență combinată a CU și BC de 62%, serologia pANCA/ASCA a indicat o sensibilitate de 64% și o specificitate de 94%. Valorile predictive pozitive și negative (PPV și NPV) pentru pANCA/ASCA variază, de asemenea, pe baza prevalenței BII într-o

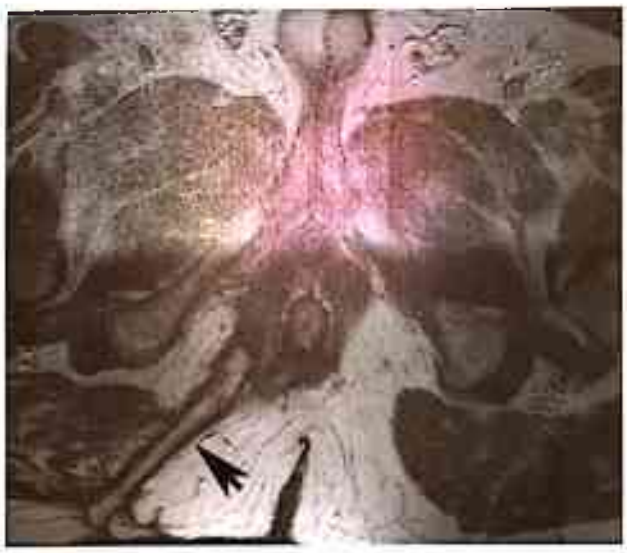


FIGURA 17-9
Imaginea RMN axială T2-ponderată, obținută la un bărbat de 37 de ani cu boala Crohn, indică fistulă perianală plină cu lichid, liniară (*săgeata*) în fosa ischioanală dreaptă. *(Prin amabilitatea dr. K. Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Bringham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; cu permisiune.)*

populație dată. Pentru populațiile cu prevalență a BII de 62%, PPV este de 94% și NPV – 63%.

Combinarea acestor teste de diagnosticare poate îmbunătăți capacitatea de a diagnostica CDBC. Într-o populație de referință cu BC, 85% au avut anticorpi cel puțin un antigen (pANCA, ASCA, OmpC și I_2); doar 4% au răspuns la toate patru. Unele descoperiri sugerează că pozitivitatea anticorpului poate ajuta la prezicerea fenotipului afecțiunii. Pozitivitatea ASCA este asociată cu un coeficient mic de complicații ale BC; pacienții OmpC pozitivi sunt mai predispuși la perforație internă, iar cei I_2-pozitivi la boala fibrostenozantă. Pacienții I_2-, OmpC- și ASCA – pozitivi sunt predispuși la intervenție chirurgicală a intestinului subțire.

Expresia anti-Cbir1 este asociată cu boala intestinului subțire, fibrostenozare și boala penetrantă internă. Copiii cu BC pozitivi pentru cele patru răspunsuri imunologice (ASCA+, OmpC+, I_2+ și anti-Cbir1+) pot suferi de o formă mai agresivă a bolii și un timp de evoluție spre perforație internă și/sau strictură mai scurt. Cu toate acestea, nu au fost încă efectuate și comparate cu CRP sau alți markeri studii prospective largi nici la copii, nici la adulți.

Factorii clinici descriși la diagnosticare sunt mai utili decât cei serologici în prezicerea evoluției naturale a bolii Crohn. S-a dovedit că nevoia inițială de glucocorticoizi, vârsta sub 40 ani la diagnosticare și prezența bolii perianale la diagnosticare sunt asociate în mod independent cu BC subiacentă după 5 ani. Cu excepția unor circumstanțe speciale [de exemplu, înainte de luarea în considerare a unei anastomoze ileoanale (IPAA) la pacienții cu colită nediagnosticată], markerii serologici au utilitate clinică minimă.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CU ȘI BC

CU și BC au trăsaturi similare cu multe alte afecțiuni. În absența unui test de diagnosticare cheie, se va folosi o combinație de trăsături (**Tabelul 17-5**). Odată cu diagnosticarea BII, diferențierea CU de BC este imposibilă în stadiu inițial la 15% dintre cazuri. Acestea poartă numele de *colită nedeterminată*. Din fericire, în majoritatea cazurilor, adevăratul tip de colită se evidențiază mai târziu, pe parcursul bolii. Aproximativ 5% (variație 1-20%) dintre specimenele de rezecție colonică sunt dificil de încadrat într-una dintre categorii (CU sau BC), deoarece acestea au trăsaturi histologice suprapuse.

BOALA INFECȚIOASĂ

Infecțiile intestinului subțire și ale colonului pot mima BC sau CU. Acestea pot fi bacteriene, fungice, virale sau cu protozoare (**Tabelul 17-6**). Colita produsă de *Campylobacter* poate mima aspectul endoscopic al CU severe și poate cauza recidivarea unei CU instalate. *Salmonella* poate cauza diaree apoasă sau cu sânge, greață și vărsături. *Shigella* cauzează diaree apoasă, dureri abdominale și febră, urmate de tenesme rectale și eliminare de sânge și mucus prin rect. Toate trei sunt de obicei autolimitante, dar 1% dintre pacienții infectați cu *Salmonella* devin purtători asimptomatici. *Yersinia enterocolitica* apare în principal în ileonul terminal și cauzează ulcerația mucoasei, invazie de neutrofile și îngroșarea peretelui ilealului. Alte infecții bacteriene care pot mima BII cuprind *C. difficile*, care se caracterizează prin diaree apoasă, tenesme, greață și vărsături, și *E. coli*, dintre care trei tipuri cauzează colita. Acestea sunt *E. coli* enterohemoragică, *E. coli* enteroinvazivă și *E. coli* enteroaderentă, toate cauzând diaree cu sânge și sensibilitate abdominală. Diagnosticarea colitei bacteriene se bazează pe coprocultură și analiza toxinei *C. difficile*. Gonoreea, *Chlamydia* și *sifilisul* pot cauza, de asemenea, proctită.

Implicarea GI cu infecție micobacteriană apare în principal la pacienții imunodeprimați, dar poate apărea și la cei cu imunitate normală. Predomină afectarea ileonului distal și a cecului, iar pacienții prezintă simptome de ocluzie a intestinului subțire și masă abdominală sensibilă. Diagnosticul se face direct prin colonoscopie cu biopsie și cultură. Infecția cu complexul *Mycobacterium avium-intracellulare* apare în stadiile avansate ale infecției cu HIV și în alte afecțiuni care compromit sistemul imunitar; se manifestă de obicei ca o infecție sistemică cu diaree, dureri abdominală, pierdere în greutate, febră și malabsorbție. Diagnosticul este stabilit

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 17-5

DIFERITE TRĂSĂTURI CLINICE, ENDOSCOPICE ŞI RADIOLOGICE

	COLITA ULCERATIVĂ	BOALA CROHN
Clinice		
Rectoragie	Da	Ocazional
Mucus	Da	Ocazional
Simptome sistemice	Ocazional	Frecvent
Durere	Ocazional	Frecvent
Masă abdominală	Rar	Da
Boală perineală semnificativă	Nu	Frecvent
Fistule	Nu	Da
Ocluzia intestinului subţire	Nu	Frecvent
Ocluzia colonică	Rar	Frecvent
Răspuns la antibiotice	Nu	Da
Recidivă după intervenţia chirurgicală postoperatorie	Nu	Da
ANCA-pozitiv	Frecvent	Rar
ASCA-pozitiv	Rar	Frecvent
Endoscopice		
Cruţarea rectului	Frecvent	Frecvent
Afecţiune continuă	Ocazional	Ocazional
Aspect de „piatră de pavaj"	Da	Da
Granulom la biopsie	Ocazional	Ocazional
Radiologice		
Intestin subţire afectat semnificativ	Nu	Da
Ileon terminal afectat	Nu	Da
Colită segmentară	Nu	Da
Colită asimetrică	Nu	Da
Strictură	Ocazională	Frecventă

Abrevieri: ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofilici; ASCA-anticorp anti-*Saccharomyces cerevisae.*

TABEL 17-6

BOLI CARE MIMEAZĂ BII

Etiologii infecţioase

Bacteriene	Microbacteriene	Virale
Salmonella	Tuberculoză	Citomegalovirus
Shigella toxigenică	*Mycobacterium avirum*	Herpes simplex
Escherichia coli	**Parazitare**	HIV
Campylobacter	Amebiasis	**Fungice**
Yersinia	*Isospora*	Histoplasmoza
Clostridium difficile	*Trichuris trichiura*	*Candida*
Gonoreea	Parazit tropical	*Aspergillus*
Chlamydia trachomatis	*Strongyloides*	

Etiologii neinfecţioase

Inflamatorii	Neoplazice	Medicamentoase şi substanţe chimice
Apendicită	Limfom	AINS
Diverticulită	Carcinom metastatic	Fosfosodă
Colită de diversiune	Carcinom ileal	Catarctice colonice
Colită colagenoasă/limfocitică	Carcinoid	Săruri de aur
Coliă ischemică	Polipoză familială	Contraceptive orale
Colită/enterită de iradiere		Cocaină
Sindromul ulcerului rectal solitar		Chimioterapice
Gastroenterită eozinofilică		
Colită neutropenică		
Sindromul Behçet		
Boala grefă-contra-gazdă		

Abrevieri: AINS, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene.

prin testul rezistenţei la decolorarea cu acid şi cultură din mucoasă.

Deşi majoritatea pacienţilor cu colită virală sunt imunosupresivi, proctita cu citomegalovirus (CMV) şi herpes simplex poate apărea la indivizi imunocompetenţi. CMV se localizează de obicei în esofag, colon şi rect, dar poate implica şi intestinul subţire. Simptomele includ durere abdominală, diaree cu sânge, febră şi pierderea în greutate. În cazul bolii grave, pot apărea necroza şi perforaţia. Diagnosticul se bazează pe identificarea incluziunilor intranucleare caracteristice în celulele mucoasei la biopsie. Infecţia cu herpes simplex a tractului GI este limitată la orofaringe, anorect şi zonele perianale. Simptomele includ durere anorectală, tenesme, constipaţie, adenopatie inghinală, dificultăţi la urinare şi parestazii sacrale. Diagnosticarea se bazează pe biopsia rectală, cu identificarea incluziunilor celulare caracteristice, şi pe cultura virală. HIV poate cauza diaree, greaţă, vărsături şi anorexie. Biopsia intestinului subţire indică adenopatie viloasă parţială, creşterea excesivă a bacteriilor din intestinul subţire şi malabsorbţie de grăsimi.

Protozoarele cuprind *Isospora belli*, care poate cauza o infestaţie autolimitantă a gazdelor sănătoase, dar poate produce şi diaree apoasă cronică, puternică, şi pierderea în greutate în cazul pacienţilor cu SIDA. *Entamoeba histolytica* sau speciile asemănătoare infectează aproximativ 10% din populaţia lumii. Simptomele includ durere abdominală, tenesme, diaree cu sânge şi mucus, precum şi abdomen sensibil. Colonoscopia evidenţiază ulceraţii punctate focale, cu mucoasă normală. Diagnosticarea se face pe baza biopsiei sau a anticorpilor amebici serici. Colita amebiană fulminantă este rară, dar are o rată a mortalităţii >50%.

Alte infestații parazitare care pot mima BII implică paraziți tropicali *(Necator americanus)*, tricocefalul (*T. trichiura)* și *Strongyloides stercoralis.* În cazul pacienților imunocompromiși sever, se pot identifica *Candida* și *Aspergillus* în submucoasă. Histoplasmoza diseminată poate implica zona ileocecală.

BOALA NEINFECȚIOASĂ

Diverticulita poate fi confundată cu BC din punct de vedere clinic și radiologic. Ambele afecțiuni generează febră, durere abdominală, masă abdominală sensibilă, leucocitoză, VSH crescut, ocluzie parțială și fistule. Boala perianală sau ileita, evidențiată pe radiografii seriate ale intestinului subțire, ajută la diagnosticarea BC. În comparație cu diverticulita, în BC este posibilă observarea la endoscopie a unor anomalii semnificative ale mucoasei. Recidiva endoscopică sau clinică postoperatorie favorizează diagnosticul de BC. Colita asociată diverticulitei este similară BC, dar anomaliile mucoasei sunt limitate la sigmoid și colonul descendent.

Colita ischemică este adesea confundată cu BII. Procesul ischemic poate fi cronic și difuz ca în CU sau segmentat ca în cazul BC. Inflamarea colonică cauzată de ischemie se poate soluționa rapid sau poate persista și rezulta în cicatrice transmurale și formare de stricturi. Boala ischemică a intestinului gros trebuie luată în considerare la o vârstă înaintată, urmată de refacerea anevrismului aortic abdominal sau atunci când pacientul este în stare hipercoagulantă sau suferă de tulburări cardiace/vasculare periferice severe. Pacienții se prezintă de obicei cu durere în flancul stâng, urgența de a defeca și pierderea de sânge roșu-deschis prin rect. Examenul endoscopic demonstrează adesea un rect aparent normal și o tranziție bruscă la o zonă de inflamație din colonul descendent și flexura splenică.

Efectul radioterapiei asupra tractului GI poate fi greu de diferențiat de BII. Simptomele acute pot apărea în 1-2 săptămâni de la începerea radioterapiei. Atunci când rectul și sigmoidul sunt iradiate, pacienții dezvoltă diareea mucoidă, cu sânge și tenesme, ca în CU distală. La implicarea intestinului subțire, diareea este comună. Simptomele tardive sunt: malabsorbția și pierderea în greutate. Strictura cu ocluzie și suprainfectare bacteriană pot apărea, de asemenea. Fistulele pot penetra vezica urinară, vaginul sau peretele abdominal. Sigmoidoscopia flexibilă evidențiază mucoasă granulară și fragilă, numeroase telangiectazii și, ocazional, ulcerații discrete. Biopsia poate fi diagnostică.

Sindromul ulcerului rectal solitar este neobișnuit și poate fi confundat cu BII. Acesta apare la persoane de toate vârstele și poate fi cauzat de evacuarea defectuoasă și imposibilitatea de relaxare a mușchiului puborectal. Ulcerațiile singure sau multiple se pot datora supraactivității sfincterului anal, a presiunilor intrarectale puternice pe durata defecației și a îndepărtării digitale a scaunului. Pacienții acuză constipație cu pierdere de sânge și musus prin rect. Alte simptome includ durerea abdominală, diareea, tenesmele și durerea perineală. Ulcerația, care poate atinge diametrul de 5 cm, este de obicei anterioară sau anterior-laterală de 3-15 cm de la marginea anală. Biopsia poate fi diagnostică.

Unele tipuri de colită sunt asociate medicamentelor antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), inclusiv colita de novo, reactivarea BII și proctita cauzată de utilizarea supozitoarelor. Majoritatea pacienților cu colită legată de AINS acuză diaree și dureri abdominale, iar complicațiile includ strictura, sângerarea, obstrucția, perforarea și fistulizarea. Retragerea acestor agenți este crucială, iar în cazurile de BII reactivat, se recomandă terapiile standard.

COLITE ATIPICE

Două tipuri de colite atipice (colita colagenoasă și colita limfocitică) au aspect normal endoscopic. Colita colagenoasă are două componente histologice: depunerea subepitelială crescută de colagen și colita cu limfocite intraepiteliale crescute. Raportul femeie-bărbat este de 9:1, majoritatea pacienților acuzând prezența afecțiunii la vârsta de 60-70 de ani. Simptomul principal îl reprezintă diareea apoasă. Tratamentele variază de la sulfasalazină sau mesalamină și Lomotil la bismut și budesonidă sau la prednisol pentru boala refractară.

Colita limfocitică are trăsături similare cu cea colagenoasă, inclusiv vârsta de instalare și elementele clinice, dar este la fel de comună în rândul bărbaților ca și în cel al femeilor, fiind lipsită însă de depunerea de colagen pe secțiunea patologică. Cu toate acestea, limfocitele intraepiteliale sunt crescute. Frecvența bolii celiace este crescută în colita limfocitică și variază de la 9-27%. Boala celiacă trebuie exclusă la pacienții cu colită limfocitică, în special dacă diareea nu răspunde la terapia convențională. Tratamentul este similar celui aplicat în cazul colitei colagenoase, excepând regimul fără gluten pentru cei cu boală celiacă.

Colita de diversiune este un proces inflamator care rezultă din segmentele intestinului gros excluse din fluxul fecal. Aceasta apare de obicei la pacienții cu ileostomie sau colostomie atunci când se creează fistulă mucoasă sau plaga Hartmann. Din punct de vedere clinic, pacienții acuză pierderi de mucus sau sânge din rect. La endoscopie se observă eritem, granularitate, friabilitate și ulcerație în cazurile grave. La examenul histopatologic se observă zone de inflamație activă cu focare de criptită și abcese criptice. Arhitectura criptică este normală, aspect care o diferențiază de CU. Poate fi imposibil de diferențiat de BC. Clismele cu acizi grași cu catenă scurtă pot ajuta în cazul colitei de diversiune, dar tratamentul definitiv îl reprezintă reanastomoza chirurgicală.

MANIFESTĂRILE EXTRAINTESTINALE

Până la o treime dintre pacienții BII au cel puțin o manifestare extraintestinală.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

DERMATOLOGICE

Eritemul nodos (EN) apare la aproximativ 15% dintre pacienții cu BC și la 10% dintre cei care suferă de CU. Episoadele se corelează de obicei cu activitatea intestinului gros; leziunile cutanate apar după debutul simptomelor intestinului gros, iar pacienții prezintă artrită periferică activă simultan. Leziunile EN sunt reprezentate de noduli calzi, roșii și duri, care măsoară 1-5 cm diametru și se găsesc pe suprafața anterioară a picioarelor, a gleznelor, a gambelor, a coapselor și a brațelor. Terapia este îndreptată spre boala intestinală subiacentă.

Pioderma gangrenosum (PG) este observată la 1-12% dintre pacienții cu CU și mai rar în colita Crohn. Deși apare în urma diagnosticării cu BII, PG poate apărea cu câțiva ani înainte de instalarea simptomelor intestinale, are o evoluție independentă de boala intestinală, răspunzând puțin la colectomie și chiar dezvoltându-se la câțiva ani după proctocolectomie. De obicei, se asociază cu boală severă. Leziunile se găsesc pe suprafața dorsală a picioarelor și a degetelor, dar pot apărea și pe brațe, torace, stomă și chiar față. PG începe de obicei ca o pustulă, răspândindu-se apoi concentric pe pielea sănătoasă. Leziunile ulcerează și au margini roșii-purpurii. Central, acestea conțin un țesut necrotic cu sânge și exsudat. Leziunile pot fi singure sau multiple și pot ajunge la un diametru de până la 30 cm. Uneori, sunt dificil de tratat și necesită administrarea de antibiotice intravenoase (i.v.), glucocorticoizi, dapsonă, azatioprin, talidomidă, ciclosporină i.v. sau infliximab.

Alte manifestări dermatologice sunt piodermita vegetantă, care apare în zonele intertriginoase, piostomatita vegetantă, care implică mucoasele, sindromul Sweet, o dermatoză neutrofilică și BC metastatică, o afecțiune rară reprezentată de formarea de granuloame cutanate. Psoriazisul afectează 5-10% dintre pacienții cu BII și nu este legat de activitatea intestinală, în concordanță cu baza imunogenetică potențială a acestor boli. Leziunile perianale se găsesc la 75-80% dintre pacienții cu BC, în special la cei al căror colon este afectat. Leziunile mucoasei orale, vizibile adesea în BC și rare în CU, includ stomatita aftoasă și leziunile „în pietre de pavaj" ale mucoasei bucale.

REUMATOLOGICE

Artrita periferică se dezvoltă la 15-20% dintre pacienții cu BII, fiind mai comună în Bc, agravată de exacerbările în activitatea intestinală. Este asimetrică, poliarticulară și migratorie, cel mai adesea afectând articulațiile mari ale membrelor superioare și inferioare. Tratamentul este direcționat spre reducerea inflamației intestinale. În cazurile severe de CU, colectomia vindecă adesea artrita.

Spondilita ankilozantă (SA) apare la aproximativ 10% dintre pacienții cu BII și este mai frecventă în BC decât în CU. Aproximativ două treimi dintre pacienții cu BII și SA au prezent antigenul HLA-B27. Activitatea SA nu este legată de activitatea intestinală și nu răspunde la glucocorticoizi sau colectomie. Afectează cel mai frecvent coloana și pelvisul, generând durere difuză lombară și în zona feselor și rigiditate matinală. Evoluția este continuă și progresivă, conducând la afectare sau deformări permanente ale scheletului. Infliximabul reduce inflamația spinală și ameliorează starea funcțională și calitatea vieții.

Sacroileita este simetrică, apare atât în CU, cât și în BC, este adesea asimptomatică, nu se corelează cu activitatea intestinală și nu evoluează întotdeauna spre SA. Alte manifestări reumatice cuprind osteoartropatia hipertrofică, osteomielita pelviană/femurală și policondrita recidivantă.

OCULARE

Incidența complicațiilor oculare la pacienții BII este de 1-10%. Cele mai comune sunt conjunctivita, uveita/irita anterioară și episclerita. Uveita se asociază atât cu CU, cât și cu colita Crohn și poate fi prezentă pe durata perioadelor de remisie, cu posibilitate de dezvolatare la pacienții cu rezecție intestinală. Simptomele includ durere oculară, fotofobie, vedere încețoșată și cefalee. Tratamentul prompt, uneori cu glucocorticoizi sistemici, este necesar pentru a preveni cicatrizarea și afectarea vederii. Episclerita este o tulburare benignă care se manifestă printr-o senzație de arsură oculară ușoară. Aceasta este întâlnită la 3-4% dintre pacienții cu BII, dar este mai frecventă la cei care suferă de colită Crohn, fiind tratată cu glucocorticoizi topici.

HEPATOBILIARE

Steatoza hepatică este detectată în aproape jumătate dintre biopsiile hepatice anormale ale pacienților cu BC și CU; pacienții se prezintă de obicei cu hepatomegalie. Ficatul gras rezultă din combinația unei afecțiuni debilitante cronice, malnutriție și terapie cu glucocorticoizi. Colelitiaza apare la 10-35% dintre pacienții cu BC cu ileită sau rezecție ileală. Formarea de calculi este cauzată de malabsorbția acizilor biliari, rezultând scăderea cantității totale de săruri biliare și secreția de bilă litogenică.

Colangita sclerozantă primară (PSC) este o tulburare caracterizată prin inflamarea ambelor căi biliare intrahepatice și extrahepatice și fibroză, conducând frecvent la ciroză biliară și insuficiență hepatică; aproximativ 5% dintre pacienții cu CU au PSC, dar 50-75% dintre cei cu PSC suferă de BII. PSC apare mai rar la pacienții cu BC. Deși poate fi recunoscută după diagnosticarea BII, PSC poate fi detectată mai devreme sau poate chiar după câțiva ani de la proctocolectomie. În concordanță cu aceasta, baza imunogenetică pentru PSC pare a fi suprapusă, dar diferită de CU pe baza studiilor de asociere a genomului (GWAS), deși atât BII, cât și PSC sunt de obicei pANCA-pozitiv. Majoritatea pacienților nu prezintă simptome în momentul diagnosticării; atunci când simptomele sunt prezente, acestea constau

Scanned with OKEN Scanner

în oboseală, icter, durere abdominală, febră, anorexie și stare generală modificată. Testul diagnostic de elecție este colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP), dar RMN-colangiopancreatografia (MRCP) este, de asemenea, sensibilă și specifică. MRCP este adecvată ca test de diagnosticare inițial la copii, având capacitatea de a vizualiza neregularitățile, stricturile multifocale și dilatațiile pe toate nivelele arborelui biliar. La pacienții cu PSC, atât ERCP, cât și și MRCP demonstrează multiple stricturi ale căilor biliare, alternând cu segmente relativ normale.

Acidul ursodeoxicolic biliar (ursodiol) reduce nivelurile de fosfatază alcalină și aminotransferază serică, dar îmbunătățirea histologică a fost nesemnificativă. Dozele mari (25-30 mg/kgcorp/zi) pot reduce riscul de displazie colorectală și cancer la pacienții cu CU și PSC. Stentarea endoscopică poate fi paliativă pentru colestaza secundară obstrucției canalului biliar. Pacienții cu boală simptomatică dezvoltă ciroză și insuficiență hepatică în 5-10 ani și pot avea nevoie de transplant de ficat. Pacienții cu PSC prezintă un risc de 10-15% pe durata vieții de a dezvolta colangiocarcinom și nu pot beneficia de transplant. Pacienții cu BII și PSC prezintă un risc crescut de cancer de colon și trebuie monitorizați anual prin intermediul colonoscopiei și al biopsiei.

În plus, colangiografia este normală la un număr mic de pacienți care suferă de o formă a PSC cunoscută sub numele de *colangită sclerozantă primară a căilor biliare*. Această formă (numită uneori și „pericolangită") este probabil o variantă de PSC care implică tractul biliar de calibru mic și prezintă trăsături biochimice și histologice similare cu ale PSC clasică. Pare a avea un prognostic mai bun decât PSC, deși poate evolua spre PSC clasică. Hepatita granulomatoasă și amiloidoza hepatică sunt manifestări extraintestinale mult mai rare ale BII.

UROLOGICE

Cele mai frecvente complicații genito-urinare sunt calculii, obstrucția ureterală și fistulele ileo-vezicale. Cea mai mare frecvență a nefrolitiazei (10-20%) apare la pacienții cu BC, după rezecția de intestin subțire. Calculii din oxalat de calciu se dezvoltă secundar hiperoxaluriei care rezultă din absorbția crescută de oxalat din dietă. În mod normal, calciul din alimente se combină cu oxalatul din lumen pentru a forma oxalatul de calciu insolubil, care este eliminat prin scaun. La pacienții cu disfuncții ileale, acizii grași neabsorbiți se leagă de calciu și lasă oxalatul nelegat, aceasta fiind apoi transportat în colon unde este absorbit, în special în prezența inflamației.

TULBURĂRI OSOASE METABOLICE

Scăderea masei osoase apare la 3-30% dintre pacienții cu BII. Riscul este crescut de administrarea de glucocorticoizi, ciclosporină, metotrexat și de nutriția parenterală totală (NPT). Malabsorbția și inflamația, mediată prin IL-1, IL-6, TNF și alți mediatori ai inflamației, contribuie la scăderea densității osoase. Incidența crescută a fracturilor de șold, coloană vertebrală, articulații și coaste a fost: 36% în BC și 45% în CU. Riscul absolut de fractură osteoporotică este de aproximativ 1%/persoană/an. Rata de fracturare, în special în zona coloanei vertebrale și a șoldului, a fost cea mai mare în rândul persoanelor în vârstă (peste 60 de ani). Un studiu a arătat un *odd ratio* de 1,72 pentru fracturile vertebrale și de 1,59 pentru fracturile de șold. Gravitatea bolii este predictivă pentru riscul de fractură. Doar 13% dintre pacienții cu BII care au suferit o fractură au beneficiat de o formă de tratament anti-fractură. Se pot pierde până la 20% din masa osoasă pe an prin utilizarea cronică de glucocorticoizi. Efectul este dependent de doză. Budesonidul poate suprima, de asemenea, axa hipofizo-suprarenaliană, acest lucru implicând un risc de a provoca osteoporoză.

Osteonecroza se caracterizează prin moartea osteocitelor și a adipocitelor, precum și un eventual colaps osos. Durerea este agravată de mișcarea și tumefierea articulațiilor. Articulațiile șoldului sunt mult mai frecvent afectate decât genunchii și umerii; 4,3% dintre pacienți dezvoltă osteonecroză în 6 luni de la începerea administrării glucocorticoizilor. Diagnosticarea se face pe baza unei radiografii sau a RMN-ului, iar tratamentul constă în menținerea sub control a durerii, decompresie, osteotomie și protezare articulară.

TULBURĂRI TROMBOEMBOLICE

Pacienții cu BII prezintă un risc crescut de tromboză venoasă și arterială, chiar dacă boala nu este activă. Factorii responsabili pentru hipercoagulabilitate sunt reprezentați de anomaliile interacțiunii endoteliu-trombocite, hiperhomocisteinemia, modificarea cascadei coagulării, fibrinoliza afectată, implicarea factorului tisular de legare a microveziculelor, perturbarea sistemului de coagulare normal de către autoanticorpi, precum și de predispoziția genetică. De asemenea, s-au observat vasculite care implică vasele mici, medii și mari.

ALTE TULBURĂRI

Manifestările cardiopulmonare mai comune includ endocardita, miocardita, pleuropericardita și boala pulmonară interstițială. Amiloidoza secundară sau reactivă poate apărea la pacienții cu BII cronică, în special la cei cu BC. Materialul amiloid este depus sistemic și poate cauza diaree, constipație și tulburări renale. Boala renală poate fi tratată cu succes cu colchicină. Pancreatita este o manifestare extraintestinală rară în BII și este cauzată de fistulele duodenale, BC ampulară, calculi în vezicula biliară, PSC, medicamente ca mercaptopurină, azatioprin sau, foarte rar, de agenții 5-ASA, pancreatita autoimună și BC primară a pancreasului.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT Boala intestinală inflamatorie

AGENȚII 5-ASA Baza terapiei pentru CU ușoară și moderată este reprezentată de sulfasalazină și cellalți agenți 5-ASA. Acești agenți sunt eficienți în inducerea și menținerea remisiei CU. Pot avea un rol limitat în inducerea remisiei BC, dar nu dețin un rol clar în menținerea CD. Cea mai bună dovadă în utilizarea sulfasalazinei este tratarea bolii Crohn activă cu implicarea colonului. Sulfasalazina a fost dezvoltată inițial pentru tratamentul antibacterian (sulfapiridină) și antiinflamator (5-ASA) în țesuturile conjunctive ale articulațiilor și ale mucoasei colonului. Structura moleculară oferă un sistem de transport convenabil către colon, permițând moleculei intacte să treacă prin intestinul subțire după absorbția parțială și să pătrundă în colon prin reductaza azo bacteriană care scindează legătura azo pentru a conecta fragmentele de sulfa și 5-ASA. Sulfasalazina este eficientă în tratarea cazurilor de CU moderată, dar rata crescută de efecte secundare îi limitează utilizarea. Deși sulfasalazina este mai eficientă în doze mai mari de 6 sau 8 g/zi, până la 30% dintre pacienți suferă de reacții alergice sau efecte secundare intolerabile ca dureri de cap, anorexie, greață și vărsături, atribuite fragmentelor de sulfapiridină. Reacțiile de hipersensibilitate, indiferent de nivelurile de sulfapiridină, includ erupții cutanate, febră, hepatită, agranulocitoză, pneumonie de hipersensibilitate, pancreatită, agravarea colitei și tulburările reversibile ale spermei. De asemenea, sulfasalazina reduce absorbția de acid folic și pacienții trebuie să primească suplimente cu acid folic.

Noile preparate de aminosalicilați sulfa-free furnizează o cantitate mare de ingrediente sulfasalazinice active farmacologic (5-ASA, mesalamină) la locul bolii intestinale active, în același timp limitând toxicitatea sistemică. Receptorul γ activator al proliferării peroxizomilor (PPAR-γ) mediază acțiunea terapeutică a 5-ASA prin scăderea localizării nucleare a NFkB. Medicamentele aminosalicilate sulfa-free includ transportori azo-legați, dimeri 5-ASA, tablete dependente de pH, preparate cu eliminare controlată/întârziată. Fiecare prezintă aceeași eficacitate ca sulfasalazina atunci când se folosesc concentrațiile echimolare. Olsalazina este compusă din doi radicali 5-ASA legați printr-o legătură azo, care se scindează în colon prin reducție bacteriană, cu eliberarea a două molecule 5-ASA. Olsalazina este asemănătoare din punct de vedere al eficacității cu sulfasalazina în tratarea CU, dar până la 17% dintre pacienți prezintă diaree fără sânge cauzată de creșterea secreției de fluid intestinal. Balsalazida conține o legătură azo care leagă mesalamina la molecula transportatoare 4-aminobenzoil-β-alanină; este eficientă în colon.

Asacolul este o formă enterică de mesalamină care eliberează 5-ASA la pH > 7. Scindarea Asacolului este variabilă, cu desfacerea completă a tabletei în diferite părți ale intestinului, de la intestinul subțire la flexura splenică; la administrarea imediat după masă, rămâne în stomac mai mult timp. Pentasa este un alt medicament mesalaminic care are un înveliș de etilceluloză pentru a permite absorbția apei în globulele mici conținând mesalamină. Apa dizolvă 5-ASA, care se dispersează apoi din globule în lumen. Dezintegrarea capsulei are loc în stomac. Microsferele se dispersează apoi pe toată lungimea tractului, de la intestinul subțire până colonul distal, atât în faza de post, cât și în cea de alimentare. Cercetările pentru noi formule de mesalamină sunt în continuă dezvoltare. Un preparat de mesalamină cu administrare o dată pe zi [Multi-Matrix System (MMX), comercializat în SUA sub numele de Lialda] este destinat eliminării mesalaminei în colon. Tehnologia MMX încorporează mesalamină într-o matrice lipofilică din matricea hidrofilică încapsulată în polimer rezistent la degradare la un pH mic (< 7) în colon. Profilul de siguranță pare a fi comparabil cu al altor medicamente 5-ASA. Un medicament care conține granule de mesalamină încapsulate (Apriso) a fost aprobat în SUA pentru utilizare. Apriso eliberează mesalamina în ultima porțiune a intestinului subțire și colon prin intermediul unui mecanism brevetat de eliberare extinsă (Intellicor). Învelișul extern (Eudragit L) se dizolvă la un pH > 6. În plus, există un nucleu al matricei polimerice care ajută la eliberarea în colon. Întrucât Lialda și Apriso sunt administrate o dată pe zi, un beneficiu anticipat îl reprezintă complianța îmbunătățită, în comparație cu două-patru doze zilnice de alte medicamente cu conținut de mesalamină. Versiunile necapsulate ale mesalaminei (Salofalk® Granu-Stix) au fost folosite în Europa în scopul inducerii și al menținerii remisiunii mai mulți ani.

Dozele corespunzătoare de Asacol și alți compuși 5-ASA sunt prezentate în **Tabelul 17-7**. Aproximativ 50-75% dintre pacienții cu CU ușoară spre moderată își îmbunătățesc starea atunci când sunt tratați cu doze de 5-ASA echivalente a 2 g/zi de mesalamină; răspunsul la doză continuă până la cel puțin 4,8 g/zi. Ca regulă generală, agenții 5-ASA acționează în 2-4 săptămâni. Dozele de 5-ASA echivalente a 1,5-4 g/zi de mesalamină mențin remisia la 50-75% dintre pacienții cu CU.

Clismele cu mesalamină sunt eficiente în cazul CU distală ușoară spre moderată. Răspunsul clinic apare la 80% dintre pacienții care suferă de colită distal de flexura splenică. Terapia combinată cu mesalamină atât în formă orală, cât și în clismă, este mult mai eficientă decât un tratament singur, atât pentru forma distală, cât și pentru cea extinsă. Supozitoarele cu mesalamină sunt eficiente în tratarea proctitei.

GLUCOCORTICOIZII Majoritatea pacienților cu CU moderată spre severă beneficiază de glucocorticoizii orali

Scanned with OKEN Scanner

și parenterali. Prednisonul este administrat la început în doze de 40-60 mg/zi pentru CU activă care nu răspunde la terapia 5-ASA. Pentru administrare parenterală se folosește hidrocortizonul, 300 mg/zi sau metilprednisolonul, 40-60 mg/zi. Glucocorticoizii aplicați local sunt benefici și în colita distală și pot servi ca adjuvanți în cazul pacienților în cazul implicării rectale plus boală mai proximală. Clismele cu hidrocortizon pot ține sub control boala activă, deși acestea nu au un rol dovedit în terapia de menținere. Acești glucocorticoizi sunt absorbiți în mod semnificativ din rect și pot conduce la supresie adrenală în cazul administrării prelungite. Terapia topică cu 5-ASA este mult mai eficientă decât terapia topică cu steroizi în tratarea CU distale.

De asemenea, glucocorticoizii sunt eficienți și în tratarea BC moderată spre severă și au o rată de remisie de 60-70% comparativ cu răspunsul placebo de 30%. Efectele sistemice ale glucocorticoizilor standard au condus la dezvoltarea unor formule mult mai puternice care sunt mai puțin absorbite, crescând metabolismul de prim pasaj. Budesonida cu eliberare ileală controlată este aproape egală ca eficacitate cu prednisonul pentru BC ileocolonică, având mai puține reacții adverse. Budesonida este folosită timp de 2-3 luni în doză de 9 mg/zi, apoi este redusă treptat. Budesonida în doză de 6 mg/zi este eficientă în reducerea ratei de recidivă la 3-6 luni, dar nu la 12 luni la pacienții cu BC în remisie indusă medical.

Glucocorticoizii nu au niciun rol în terapia de menținere la CU sau BC. Odată cu inducerea remisiei clinice, dozele trebuie reduse treptat în conformitate cu activitatea medicală, în mod normal la o rată nu mai mare de 5 mg/săptămână. Dozele pot fi reduse și cu 20 mg/zi timp de 4-5 săptămâni, dar adesea este nevoie de câteva luni până sunt întrerupte complet. Efectele secundare sunt numeroase, inclusiv retenția de lichide, vergeturi abdominale, redistribuirea grăsimii, hipoglicemia, cataracta subcapsulară, osteonecroza, osteoporoza, miopatia, tulburările emoționale și sindromul de abstinență. Majoritatea acestor efecte secundare, în afară de osteonecroză, sunt legate de doză și durata terapiei.

ANTIBIOTICELE Antibioticele nu au niciun rol în tratarea CU activă sau pasivă. Cu toate acestea, pouchita, care apare la o treime dintre pacienții cu CU după colectomie și IPAA, răspunde la tratamentul cu metronidazol și/sau ciprofloxacină.

Metronidazolul este eficient în BC inflamatorie activă, fistuloasă și perianală și poate preveni recurența după rezecția ileală. Cea mai eficientă doză este 15-20 mg/kgcorp/zi în trei doze divizate; se continuă de obicei câteva luni. Efectele adverse comune sunt greața, gustul metalic și reacția similară disulfiramului. Neuropatia periferică poate apărea în administrarea prelungită (câteva luni) și în rare ocazii rămâne permanentă în ciuda întreruperii medicamentului. Ciprofloxacinul (500 mg) este benefic în BC inflamatorie, fistuloasă și perianală, însă a fost asociat recent cu tendinita lui Ahile și ruptura. Atât ciprofloxacinul, cât și metronidazolul pot fi folosite ca medicamente de primă linie pe perioade scurte în cazul BC inflamatorie activă, fistulizante și perianale.

AZATIOPRINA ȘI 6-MERCAPTOPURINA Azatioprina și 6-mercaptopurina (6-MP) sunt medicamente analoage purinei, folosite des în tratamentul BII

TABEL 17-7

PREPARATE ORALE DE 5-ASA

PREPARAT	MEDICAMENT	ELIBERARE	DOZĂ PE ZI
Legătură azo			
Sulfasalazină (500 mg) (Azulfidină)	Sulfapiridină-5-ASA	Colon	3-6 g (acut) 2-4 g (menținere)
Olsalazină (250 mg) (Dipentum)	5-ASA-5-ASA	Colon	1-3 g
Balsalazid (750 mg) (Colazal)	Aminobenzoil-alanină-5-ASA	Colon	6,75-9 g
Eliberare întârziată			
Mesalamină (400, 800 mg) (Asacol)	Eudragit S (pH 7)	Colon-ileon distal	2,4-4,8 g (acut) 1,6-4,8 g (menținere)
Mesalamină (1,2 g) (Lialda)	Mesalamină MMX (SPD476)	Colon-ileon	2,4-4,8 g
Eliberare controlată			
Mesalamină (250, 500, 1 000 mg) (Pentasa)	Microgranule de etil-celuloză	Stomac-colon	2-4 g (acut) 1,5-4 g (menținere)
Eliberare întârziată și prelungită			
Mesalamină (0,375 g) (Apriso)	Mecanism de eliberare prelungită Intellicor	Ileon-colon	1,5 g (menținere)

Scanned with OKEN Scanner

dependentă de glucocorticoizi. Azatioprina este absorbită rapid şi transformată în 6-MP, care este apoi metabolizată în produs final activ, acidul tioinozinic, inhibitor al sintezei ribonucleotidei purinice şi al proliferării celulare. Aceşti agenţi inhibă, de asemenea, răspunsul imunitar. Eficacitatea poate fi observată cel mai devreme la 3-4 săptămâni, dar poate dura şi 4-6 luni. Aderenţa poate fi monitorizată prin măsurarea nivelurilor de 6-tioguanină şi 6-metil-mercaptopurină, produse finale ale metabolismului 6-MP. Azatioprina (2-3 mg/kgcorp/zi) sau 6-MP (1-1,15 mg/kgcorp/zi) au fost utilizate cu succes drept agenţi economisitori de glucocorticoizi la două treimi dintre pacienţii cu BC şi CU care nu tolerează glucocorticoizii. Rolul acestor imunomodulatori ca terapie de menţinere în CU şi BC şi în tratarea bolii perianale active şi a fistulelor în BC pare a fi promiţătoare. Mai mult, 6-MP sau azatioprina este eficientă în profilaxia postoperatorie a BC.

Deşi azatioprina şi 6-MP sunt în general bine tolerate, există posibilitatea de apariţie a pancreatitei la 3-4% dintre pacienţi, de obicei în câteva săptămâni de terapie, fiind complet reversibilă la întreruperea medicamentului. Alte efecte secundare includ: greaţa, febra, erupţiile cutanate şi hepatita. Supresia măduvei hematopoietice (în special leucopenia) depinde de doză, necesitând de obicei monitorizarea regulată a hemoleucogramei complete (HLG). În plus, unul din 300 de indivizi au deficit de tiopurin metiltransferază, enzima responsabilă pentru metabolizarea medicamentului; 11% din populaţie sunt heterozigoţi cu activitate enzimatică intermediară. Toate aceste persoane au risc crescut de toxicitate din cauza acumulării crescute de metaboliţi tioguaninici. Deşi nivelurile 6-tioguaninei şi ale 6-metilmercaptopurinei pot fi urmărite pentru a determia dozajul de medicament corect şi a reduce toxicitatea, dozajul în funcţie de greutate este o alternativă acceptabilă. HLG şi testele funcţionale hepatice trebuie monitorizate frecvent, indiferent de strategia de dozare. Pacienţii cu BII trataţi cu azatioprină/6-MP au un risc de patru ori mai mare de dezvoltare a limfomului. Acest risc crescut poate fi rezultatul unor medicamente, al bolii subiacente sau al ambelor.

METOTREXAT Metotrexatul (MTX) inhibă reductaza dihidrofolată, afectând sinteza ADN-ului. Proprietăţile antiinflamatorii suplimentare pot fi legate de producerea de IL-1 scăzută. Administrat intramuscular (i.m.) sau subcutanat (s.c.) MTX (25 mg/săptămână) este eficient în inducerea remisiei şi reducerea dozajului de glucocorticoizi; o doză de 15 mg/săptămână este eficientă în menţinerea remisiei BC active. Potenţiala toxicitate include leucopenia şi fibroza hepatică, având nevoie de evaluarea periodică a HLG şi enzimelor hepatice. Rolul biopsiei hepatice la pacienţii cărora li se administrează MTX pe termen lung este nesigur, dar este probabil limitat la cel cu enzime hepatice crescute. Pneumonia de hipersensibilitate este o complicaţie rară, dar gravă a terapiei.

CICLOSPORINA Ciclosporina (CSA) este o peptidă lipofilică cu efecte inhibitorii asupra ambelor sisteme imunitare, umoral şi celular. CSA blochează producerea de IL-2 prin limfocitele T helper. CSA se leagă de ciclosporină, acest complex inhibând calcineurina, o enzimă fosfatazică citoplasmatică implicată în activarea celulelor T. De asemenea, CSA inhibă în mod indirect funcţia celulelor B prin blocarea celulelor T helper. Acţiunea CSA se instalează mult mai repede în comparaţie cu azatioprina şi 6-MP.

CSA este mai eficientă atunci când este administrată în doză de 2-4 mg/kg pe zi i.v. În cazul CU severe refractare la glucocorticoizi i.v.; 82% dintre pacienţi răspund la acest tratament. CSA poate reprezenta o alternativă la colectomie. Succesul pe termen lung al administrării p.o. a CSA nu este la fel de semnificativ, dar, dacă se începe tratamentul cu 6-MP sau azatioprină în momentul externării, remisia poate fi menţinută. La doza de 2 mg/kgcorp, nivelurile măsurate cu teste radioimunologice monoclonale sau cromatografie lichidă de înaltă performanţă trebuie menţinute între 150 şi 350 ng/mL.

CSA poate cauza o toxicitate severă; funcţia renală trebuie monitorizată în mod frecvent. Efectele secundare comune sunt: hipertensiune arterială, hiperplazie gingivală, hipertricoză, parestezii, tremor, cefalee şi tulburări electrolitice. Creşterea nivelului de creatinină necesită o reducere sau o întrerupere a medicamentului. Convulsiile pot complica terapia, în special dacă pacientul are hipomagneziemie sau dacă nivelul de colesterol în ser este < 3,1 mmol/L (< 120 mg/dL). Infecţiile ocazionale, în special pneumonia *cu Pneumocystis carinii*, pot apărea în combinaţie cu tratamentul imunosupresiv; trebuie să se aplice măsuri de profilaxie. Evenimente adverse majore apar la 15% dintre pacienţi, conform unui studiu: nefrotoxicitate care nu răspunde la modificarea dozei, infecţii severe, convulsii, anafilaxie şi decesul a doi pacienţi. Această incidenţă crescută sugerează necesitatea unei supravegheri atente de către medici cu experienţă în centrele medicale terţiare.

TACROLIMUS Tacrolimus este un antibiotic din grupa macrolidelor, cu proprietăţi imunomodulatoare similare CSA. Este de o sută de ori mai puternic decât CSA şi nu este dependent de integritatea bilei sau a mucoasei pentru absorbţie. Aceste proprietăţi farmacologice permit tacrolimusului să fie bine absorbit pe cale orală în ciuda prezenţei bolii Crohn a intestinului subţire proximal. Este eficace în cazul copiilor cu BII refractară şi la adulţii cu implicarea extinsă a intestinului subţire, ca şi în cazul adulţilor cu CU şi BC steroido-dependente sau refractare, precum şi cu BC fistuloasă refractară.

TERAPII BIOLOGICE Terapia biologică este adesea rezervată pacienţilor cu BC moderată spre severă,

refractari la alte terapii. Pacienții care răspund la terapiile biologice beneficiează de o ameliorare a simptomelor clinice, o calitate a vieții mai bună, incapacitate, oboseală și depresie mai reduse, mai puține intervenții chirurgicale și spitalizări.

Terapia anti-TNF Prima terapie biologică aprobată pentru boala Crohn a fost infliximabul, un anticorp IgG1 chimeric anti-TNF-alfa, care este în prezent aprobat pentru tratamentul colitei ulcerative active, moderată spre severă. În cazul pacienților care suferă de BC activă, refractară la glucocorticoizi, 6-MP sau 5-ASA, 65% dintre aceștia vor răspunde la infliximab i.v. (5 mg/kgcorp) și o treime vor intra în remisie completă. Studiul ACCENT I (*A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long Term Treatment Regimen*) a arătat că dintre pacienții care au prezentat un răspuns inițial, 40% vor menține remisia cel puțin un an, cu perfuzii repetate de infliximab la fiecare 8 săptămâni.

De asemenea, infliximabul este eficient în cazul pacienților cu BC cu fistule perianale și enterocutanate refractare, testul ACCENT II indicând o rată de răspuns de 68% (reducere de 50% în drenarea fistulelor) și o rată de remisie de 50%. Reperfuzarea, de obicei la fiecare 8 săptămâni, este necesară pentru a continua beneficiile terapeutice la mulți dintre pacienți.

Apariția anticorpilor antiinfliximab (ATI) este asociată unui risc crescut de reacții la perfuzie și un răspuns redus la tratament. Practica actuală nu include perfuziile administrate la cerere sau episodice, ci doar perfuzii periodice (la fiecare 8 săptămâni), întrucât pacienții pot dezvolta ATI. În general, ATI sunt prezenți atunci când calitatea sau durata răspunsului la infliximab scade. Scăderea intervalelor de administrare sau creșterea dozei la 10 mg/kgcorp poate reface eficacitatea medicamentului.

Testul SONIC (Study of Biologic and Immunomodular-Naïve Patients with Crohn's Disease) a comparat infliximabul în combinație cu azatioprina, infliximabul singur și azatioprina singură la pacienții cu BC care nu au primit tratament biologic și imunomodulator. După un an, din 508 pacienți selectați aleator, grupul care a primit infliximab în combinație cu azatioprină a avut o rată de remisie fără corticosteroizi de 46% în comparație cu 35% (infliximab singur) și 24% (azatioprină singură). S-a înregistrat, de asemenea, vindecarea completă a mucoasei după 26 de săptămâni în urma tratamentului cu combinația infliximab cu azatioprină în comparație cu infliximab sau azatioprină singure (44% versus 30% versus 17%). Reacțiile adverse au fost egale între grupuri.

Riscul anual de limfom (de exemplu, limfomul Hodgkin și non-hodgkinian) în cazul infliximabului a fost estimat undeva între 5:10 000 și 20:10 000 de pacienți. Riscul anual de limfom în populația generală este de 2:10 000. FDA a identificat 48 de cazuri de neoplasme la copiii și adolescenții care utilizau blocante TNF. Etanerceptul și infliximabul au fost singurele blocante TNF incluse în analiză. Din 48 de cazuri, aproximativ 50% au fost limfoame. Alte malignități au fost leucemia, melanomul și tumori ale organelor solide. Acestea au fost rare la copii (de exemplu, leiomiosarcomul, neoplasmul hepatic și carcinomul renal). De notat că majoritatea acestor cazuri (88%) au primit altă medicație imunosupresivă (de exemplu, azatioprină și metotrexat).

Limfomul hepatosplenic cu celule T este un limfom fatal la pacienții cu boala Crohn. Cel puțin 12 cazuri au implicat imunomodulatoare singure și 19 cazuri au primit terapia combinată. Au existat trei rapoarte la pacienții care luau adalimumab singur, fără agent imunomodulator. Pacienții sunt de obicei tineri și aproape întotdeauna bărbați.

FDA a revizuit, de asemenea, 147 de rapoarte de cercetare despre leucemie (inclusiv leucemia mieloidă acută, leucemia limfocitară cronică și leucemia mieloidă cronică) și 69 de cazuri de psoriazis nou instalat (inclusiv pustular, palmoplantar), apărut la pacienții tratați cu blocante TNF. FDA a concluzionat că există posibilitatea unei asocieri atât cu leucemia, cât și cu psoriazisul nou instalat, în cazul blocantelor TNF.

Alte morbidități asociate cu infliximabul includ reacțiile acute la perfuzie și boala serului severă. Toate medicamentele anti-TNF sunt asociate cu risc crescut de infecție, în special reactivarea tuberculozei latente și infestațiile fungice oportuniste, inclusiv histoplasmoza și coccidioidomicoza diseminate. Rar, infliximabul și celelalte medicamente anti-TNF au fost asociate cu nevrită optică, convulsii, exacerbarea sau instalarea simptomelor clinice și dovezi radiologice ale bolilor demielinizante ale sistemului nervos central, inclusiv scleroză multiplă. Acestea pot exacerba simptomele la pacienții cu insuficiență cardiacă, clasa funcțională III/IV NYHA (New York Heart Association).

Infliximabul s-a dovedit a fi eficient și în CU. În cadrul a două studii controlate placebo, 37-49% dintre pacienți au răspuns la infliximab și 22%, respectiv 20%, dintre aceștia au putut menține starea de remisie după 30 și, respectiv, 54 de săptămâni. Pacienții au primit infliximab în săptămânile 0, 2 și 6, și apoi la fiecare 8 săptămâni până la sfârșitul studiului.

Unii pacienți care nu au răspuns la infliximab sau nu l-au tolerat pot trece pe adalimumab sau certolizumab pegol. Studiul GAIN (*Gauging Infliximab Efficacy in Infliximab Non-Responders*) a evaluat pacienții tratați anterior cu infliximab și care au devenit intoleranți sau au răspuns inițial, dar apoi nu au mai răspuns. 325 de pacienți au primit adalimumab sau placebo. După 4 săptămâni, 21% din grupul adalimumab și 7% din grupul placebo se aflau în remisie. În practica medicală clinică, rata de remisie la grupul adalimumab crește în timp în cazul unei

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

doze de 40 mg pe săptămână în comparație cu administrarea o dată la două săptămâni.

Adalimumabul este un anticorp IgG1 monoclonal uman, recombinant, care conține doar segmente peptidice umane și este administrat subcutanat. Adalimumabul se leagă de TNF, neutralizându-i funcția prin blocarea interacțiunii dintre TNF și receptorul său de pe suprafața celulară. În consecință, acesta pare a avea un mecanism de acțiune similar infliximabului, dar cu mai puțină imunogenicitate. Adalimumabul a fost aprobat pentru tratarea BC moderată spre severă. CHARM (*Crohn's Trial of the Fully Human Adalimumab for Remission Maintenance*) este un studiu referitor la menținerea remisiei la pacienții care răspund la terapia de inducție cu adalimumab. Aproximativ 50% dintre pacienții care au participat la acest test au fost tratați anterior cu infliximab. Rata de remisie variază la un an între 42 și 48% la pacienții care nu au primit anterior infliximab, comparativ cu rata de remisie de 31-34% la pacienții care au primit anterior infliximab. Certolizumab pegol este o formă PEGilată de anticorp anti-TNF administrat s.c. o dată pe lună; a fost eficient în inducerea răspunsului clinic la pacienții cu BC inflamatorie activă. În studiul PRECISE II *(The PEGylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease)* referitor la terapia de menținere a remisiei cu certolizumab la pacienții care răspund la administrarea de certolizumab, rezultatele au fost similare testului CHARM. După 26 de săptămâni, 69% dintre pacienții care nu primiseră anterior infliximab au răspuns la tratament comparativ cu 44% dintre pacienții care au primit anterior infliximab.

Cel puțin o treime dintre pacienți nu răspund la infliximab, însă niciun test controlat publicat nu a examinat acești pacienții pentru răspunsul la alți agenți anti-TNF. Dacă un pacient nu prezintă un răspuns inițial la terapia anti-TNF, aceasta trebuie considerată inutilă. Înainte de aprobarea natalizumabului, singura opțiune pentru acest grup de pacienți a fost chirurgia.

Natalizumab Integrinele apar la suprafața leucocitelor și au rol de mediatori ai adeziunii leucocitare la endoteliul vascular. Integrina alfa4 (α4) împreună cu subunitatea SA beta1 (β1) sau beta7 (β7) interacționează cu liganzii endoteliali, denumiți molecule de adeziune sau adresine vasculare. Interacțiunea dintre α4β7 și moleculele de adeziune celulară adresină nucleară (MAdCAM-1) este importantă în urmărirea limfocitelor spre mucoasa intestinală. Natalizumabul este un anticorp (imunoglobulină) G4 recombinant antiintegrină α4, care este eficient în inducerea și menținerea remisiei la pacienții cu BC. În februarie 2008, s-a aprobat pentru tratarea pacienților cu BC refractară sau intoleranță la terapia anti-TNF. În cadrul studiului ENACT-2 *(Evaluation of Natalizumabului in Active Crohn's Disease Therapy)*, 354 de pacienți care au răspuns la natalizumab în ENACT-A au fost înscriși în terapia de menținere a remisiei cu administrarea de natalizumab sau placebo la fiecare 4 săptămâni până în săptămâna 56. Pacienții care au primit natalizumab au avut o probabilitate mai mare de a răspunde (61% vs. 28% placebo) și de remisie (44% versus 26% placebo). Cu toate acestea, au fost raportate până în prezent 3 cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (PML) asociată cu virusul poliomielitic JC în studiile clinice și 102 cazuri după punerea pe piață. Un singur caz a apărut la un pacient cu boala Crohn și 104 la pacienții cu scleroză multiplă. Riscul anual de PML asociată natalizumabului este de aproximativ 1:1 000. Pacienții și îngrijitorii lor trebuie să adere acum la Programul de Tratament TOUCH care detaliază strict criteriile, inclusiv 6-MP, azatioprină sau MTX neconcomitent, fără glucocorticoizi mai mult de 6 luni, semnarea formularelor de aprobare și verificarea lunară de către asistenți medicali a apariției simptomelor de PML.

TERAPII ÎN DEZVOLTARE Alte terapii în dezvoltare în prezent includ anticorpii monoclonali împotriva IL-12 și IL-23. IL-12, derivat din antigenele intestinale care prezintă celule, inițiază inflamația mediată T_H1. IL-23 este o citokină compusă a unei subunități p19 unică împreună cu subunitatea p40 a IL-12, care este reglată în BC mucoasă și promovează celulele T_H17 și inhibă celulele reglatorii T. Astfel, atât activitatea biologică a IL-12 și IL-23 poate fi inhibată prin neutralizarea IL-12 p40 cu anticorpii specifici. Descoperirea IL-23R ca genă susceptibilă BII consolidează ideea de utilizare a IL-23 ca imunoterapie în cazul BII. Testele clinice sunt în desfășurare. Alte terapii promițătoare le includ pe cele direcționate către IL-6 și clasa de inhibitori ai moleculelor de aderiune selective (de exemplu, anticorpii anti-α4β7 și anti-MadCAM1).

TERAPIILE NUTRIȚIONALE Antigenele din alimente pot stimula răspunsul imunologic al mucoasei. Pacienții cu BC activă răspund la repausul intestinal, împreună cu NPT. Repausul intestinal și NPT sunt la fel de eficiente ca glucocorticoizii în inducerea remisiei BC active, dar nu sunt eficiente ca terapie de menținere. Nutriția enterală sub forma unor preparate elementale sau pe bază de peptide este la fel de eficientă ca glucocorticoizii sau NPT, dar aceste diete nu sunt acceptabile. Dietele enterale pot furniza nutrimente vitale pentru creșterea celulelor intestinale și nu prezintă complicațiile NPT. Spre deosebire de BC, intervenția dietetică nu reduce inflamația în CU. Tratamentul medical standard în CU și BC este reprezentat în **Fig. 17-10**.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Colita ulcerativă Aproape 50% dintre pacienții cu CU cronică extensivă suferă o intervenție chirurgicală în primii 10 ani de boală. Recomandările intervenției chirurgicale sunt prezentate în **Tabelul 17-8**. Morbiditatea este de aproximativ 20% în proctocolectomia electivă și de

40% în proctocolectomia de urgenţă. Riscurile sunt în primul rând hemoragia, contaminarea şi septicemia, şi leziunea neurală. Intervenţia chirurgicală de elecţie este IPAA.

Întrucât CU este o afecţiune a mucoasei, mucoasa rectală poate fi disecată şi excizată de la nivelul liniei dinţate anale sau la aproximativ 2 cm de acest reper. Ileonul este modelat într-un rezervor care serveşte drept neorect. Rezervorul ileal este apoi suturat pe circumferinţa anusului termino-terminal. Dacă se execută cu atenţie, această operaţie păstrează sfincterul anal şi menţine continenţa. Morbiditatea generală intraoperatorie este de 10%, complicaţia majoră fiind ocluzia intestinală. Insuccesul intervenţiei care necesită conversia la ileostomie permanentă apare la 5-10% dintre pacienţi. Uneori, rămân porţiuni de mucoasă rectală inflamată, fiind astfel necesară monitorizare endoscopică. Displazia primară a mucoasei ileale a sacului apare rareori.

Pacienţii cu IPAA prezintă aproximativ 6-10 scaune pe zi. Din punctul de vedere al indicilor calităţii vieţii validaţi, se raportează o performanţă mai bună a activităţii sportive şi sexuale în comparaţie cu pacienţii cu ileostomie. Cea mai frecventă complicaţie a IPAA este inflamaţia rezervorului ileal (pouchita) care apare la aproximativ 30-50% dintre pacienţii cu CU. Sindromul constă în creşterea frecvenţei scaunelor, scaune apoase, crampe, urgenţă de defecare, pierderi nocturne de materii fecale, artralgii, stare generală de rău şi febră. Biopsia săculeţului poate diferenţia adevărata pouchită de BC. Deşi pouchita răspunde de obicei la antibiotice, 3-5% dintre pacienţi rămân refractari la tratament, fiind necesară administrarea de corticosteroizi, imunomodulatoare şi terapie anti-TNF sau chiar excizia săculeţului. Un preparat probiotic extrem de concentrat, cu patru tulpini de *Lactobacillus*, trei de *Bifidobacterium* şi una de *Streptococcus salivarius*, poate preveni recurenţa pouchitei atunci când se administrează zilnic.

Boala Crohn Majoritatea pacienţilor care suferă de BC necesită cel puţin o operaţie pe durata vieţii.

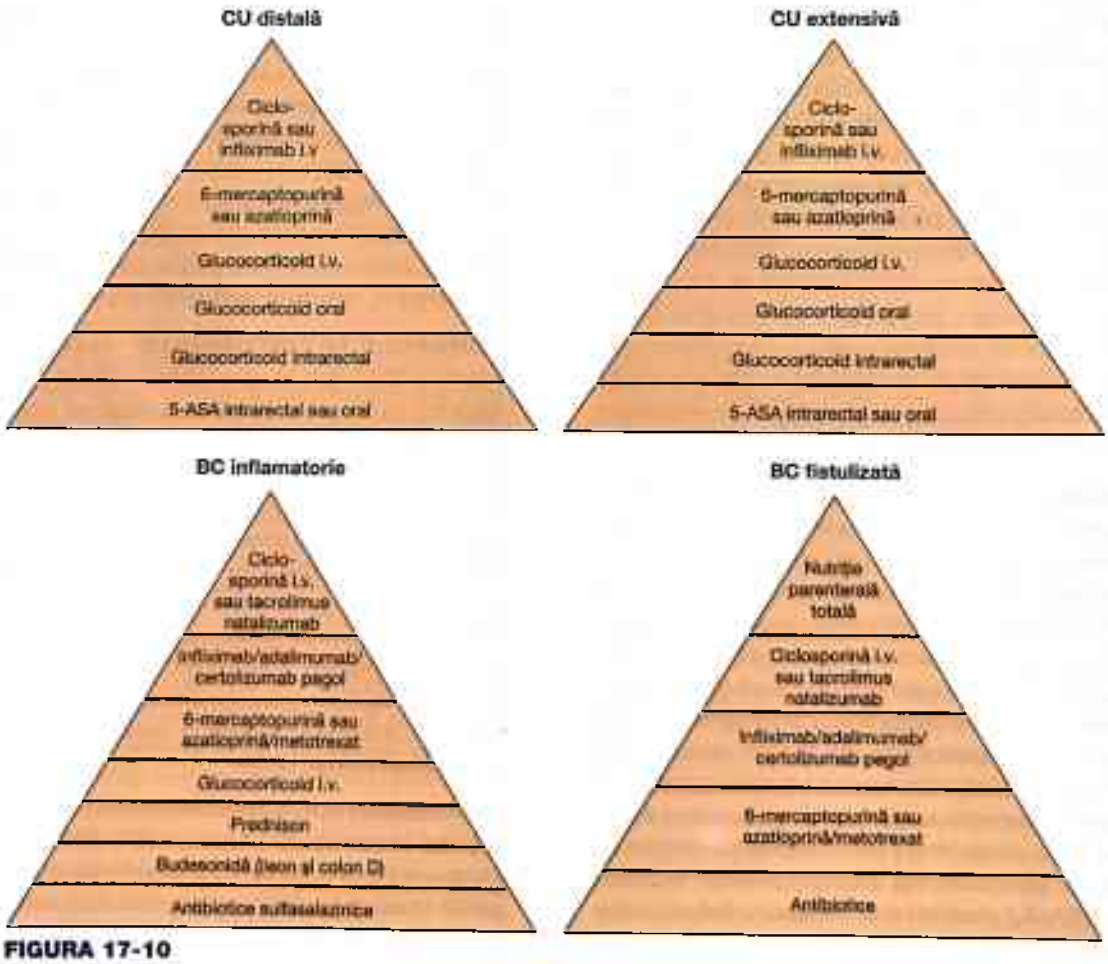


FIGURA 17-10
Tratamentul medical al BII. 5-ASA, 5-acid aminosalicilic; BC, boală Crohn; CU, colită ulcerativă.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 17-8

INDICAȚII PENTRU CHIRURGIE

COLITA ULCERATIVĂ	BOALA CROHN
Boală refractară	Intestin subțire
Boală fulminantă	Strictură și ocluzie care nu răspund la tratament medical
Megacolon toxic	
Perforație colonică	
Hemoragie colonică masivă	Hemoragie masivă
Boală extracolonică	Fistule refractare
Ocluzie colonică	Abcese
Profilaxia cancerului de colon	Colon și rect
Displazie sau cancer de colon	Boală refractară
	Boală fulminantă
	Boală perianală care nu răspunde la tratament medical
	Fistulă refractară
	Ocluzie colonică
	Profilaxia cancerului
	Displazie sau cancer de colon

Necesitatea intervenției chirurgicale este legată de durata și localizarea bolii. Pacienții cu boala intestinului subțire prezintă 80% șanse să aibă nevoie de intervenție chirurgicală. Cei cu colită au 50% șanse. Operația este o opțiune doar atunci când tratamentul medicamentos a eșuat sau au apărut complicații. Recomandările de operație sunt redate în Tabelul 17-8.

Boala intestinului subțire Întrucât BC este cronică și recurentă, fără cură chirurgicală clară, se rezecă intestinul subțire pe cât de puțin posibil. Alternativele chirurgicale curente de tratare a BC obstructive includ rezecția segmentului afectat și stricturoplastia. Rezecția chirurgicală a segmentului afectat este cea mai frecventă operație realizată, în majoritatea cazurilor existând posibilitatea de anastomoză primară pentru a menține continuitatea. În cazul în care s-a rezecat o porțiune mare a intestinului subțire, iar stricturile sunt scurte, atunci când sunt zone de mucoasă normală, stricturoplastiile trebuie efectuate pentru a evita o lungime insuficientă funcțională a intestinului. Zona cu strictură a intestinului este incizată în plan longitudinal, iar incizia suturată transversal, lărgind astfel zona îngustată. Complicațiile stricturoplastiei includ ileusul prelungit, hemoragie, fistulă, abces, pierderi de conținut intestinal și reapariția stricturii.

S-a demonstrat faptul că mesalamina, antibioticele nitro-imizadolice, 6-MP/azatioprina și infliximabul sunt superioare placebo în prevenirea recurenței postoperatorii a bolii Crohn. Mesalamina este cea mai puțin eficientă și efectele secundare la nitro-imidazol îi limitează folosirea. Factorii de risc în recurența timpurie a bolii includ: fumatul, boală penetrantă (fistule interne, abcese sau alte dovezi de penetrație prin peretele intestinului), recurența timpurie de la intervenția anterioară, intervenții chirurgicale multiple sau vârsta fragedă în momentul primei operații. Tratamentul postoperator agresiv cu 6-MP/azatioprină sau infliximab trebuie luat în considerare pentru acest grup de pacienți. Se recomandă, de asemenea, evaluarea în recurența endoscopică a BC prin colonoscopie la 6 luni de la operație, dacă este posibil.

Boala colorectală Un număr mare de pacienți cu colită Crohn necesită intervenție chirurgicală pentru boala refractară, fulminantă și anorectală. Sunt câteva alternative disponibile, variind de la ileostomia temporară la rezecția segmentelor colonului afectat sau chiar a întregului colon și rect. Pentru pacienții cu implicare segmentară, poate fi efectuată rezecția segmentară a colonului, cu anastomoză primară. La 20-25% dintre pacienții cu colită extensivă, rectul este evitat suficient de mult pentru a lua în considerare păstrarea acestuia. Majoritatea chirurgilor consideră că IPAA este contraindicată în BC din cauza incidenței mari a eșecului rezervorului. Colostomia de deviere poate ajuta în vindecarea bolii perianale severe sau a fistulelor rectovaginale, însă boala apare aproape întotdeauna cu reanastomoza. Acești pacienți necesită adesea o proctocolectomie totală și ileostomie.

BOALA INTESTINALĂ INFLAMATORIE ȘI SARCINA

Pacientelei care suferă de CU și BC inactive au coeficient de fertilitate normal; trompele uterine pot fi afectate de procesul inflamator din BC, în special pe partea dreaptă din cauza apropierii de ileonul terminal. În plus, abcesele și fistulele perirectale, perineale și rectovaginale pot produce dispareunie. Infertilitatea la bărbați poate fi cauzată de sulfasalazină, dar se remite la întreruperea tratamentului. La femeile care au suferit o intervenție chirurgicală intestinală, majoritatea studiilor indică faptul că rata de fertilitate este redusă la aproximativ o treime din normal din cauza cicatricilor sau a ocluziei trompelor uterine secundară inflamației pelviene.

În cazul CU și BC ușoare sau inactive, evoluția fătului este normală. Avortul spontan, nașterea unui copil mort și malformațiile congenitale sunt legate de activitatea crescută a bolii și nu de medicamente. Evoluția BC și CU pe durata sarcinii se corelează în special cu activitatea bolii în perioada de concepție. Pacienții trebuie să fie în faza de remisie cu 6 luni înainte de concepere. Majoritatea pacientelor cu BC pot naște pe cale vaginală, dar se preferă cezariana în cazul pacientelor cu abcese și fistule anorectale și perirectale, pentru a reduce posibilitatea de dezvoltare sau extindere a fistulelor în cicatricea de episiotimie.

Sulfasalazina, mesalamina și balsalazida sunt sigure în utilizarea pe perioada sarcinii și a alăptării, însă trebuie să se administreze suplimente cu acid folic în timpul tratamentului cu sulfasalazină. Agenții 5-ASA sunt siguri pe

durata sarcinii și a alăptării. Glucocorticoizii sunt în general siguri pentru utilizarea în sarcină și sunt recomandați în cazul pacientelor cu activitate moderată spre severă a bolii. Cantitatea de glucocorticoizi primită de copilul alăptat este minimă. Cele mai sigure antibiotice de folosit în BC în sarcină pentru perioade scurte (săptămâni, nu luni) sunt ampicilina și cefalosporinele. Metronidazolul poate fi folosit în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină. Ciprofloxacina cauzează leziuni ale cartilajelor la animalele imature și trebuie evitată din cauza absenței datelor referitoare la efectele asupra dezvoltării și a creșterii la oameni.

6-MP și azatioprina au risc minim sau absent în sarcină, însă experiența este limitată. Dacă pacienta nu poate întrerupe medicamentul sau prezintă o exacerbare care necesită administrarea de 6-MP/azatioprină pe durata graviditățiii, aceasta trebuie să continue medicamentul sub recomandare specializată. Laptele matern conține niveluri nesemnificative de 6-MP/azatioprină, măsurate însă la un număr limitat de paciente.

Sunt puține date referitoare la administrarea CSA în sarcină. La un număr mic de paciente cu BII severă, tratată cu CSA i.v. pe durata sarcinii, 80% dintre acestea au dus sarcina la termen fără dezvoltarea de toxicitate renală, malformații congenitale sau defecte de creștere. Cu toate acestea, din cauza lipsei datelor, CSA trebuie probabil evitată, exceptând cazul în care pacienta ar avea nevoie de intervenție chirurgicală. Metotrexatul este contraindicat în sarcină și alăptare. În cazul administrării de infliximab, adalimumab sau certolizumab, toate medicamente din clasa B, nu s-a raportat creșterea riscului de naștere a unui copil mort sau avort spontan. Medicamentele anti-TNF sunt relativ sigure în alăptare, pentru că acestea nu trec în laptele matern. Natalizumabul este un medicament din clasa C, existând puține date referitoare la administrarea acestuia pe perioada sarcinii.

Intervenția chirurgicală în caz de CU trebuie să se realizeze doar în caz de urgență, incluzând hemoragia severă, perforarea și megacolonul refractar la terapia medicală. Colectomia totală și ileostomia prezintă 50-60% risc de avort spontan postoperator. Mortalitatea fetală este mare în BC care necesită intervenție chirurgicală. Pacientele cu IPAA prezintă pierderi de scaun nocturne pe durata sarcinii, dar care se rezolvă în perioada postnatală. Ocluzia tranzitorie a intestinului subțire sau ileusul s-a observat la 8% dintre pacientele cu ileostomie.

CANCERUL ÎN BOALA INTESTINALĂ INFLAMATORIE

COLITA ULCERATIVĂ

Pacienții cu CU cronică prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea displaziei epiteliale colonice și a carcinomului (**Fig. 17-11**).

Riscul de neoplazie în CU cronică crește odată cu durata și extinderea bolii. Riscul de cancer, conform măsurătorilor din centrele de referință terțiare, crește cu 0,5-1% pe an după 8-10 ani de boală la pacienții cu pancolită. Singurul studiu prospectiv de monitorizare a raportat o rată scăzută a apariției cancerului: 2,5% la 20 de ani de boală, 7,6% la 30 de ani de boală și 10,8% la 40 de ani de boală. Rata cancerului de colon este mai mare ca în populația generală, supravegherea colonoscopică fiind standardul de îngrijire.

Colonoscopia anuală sau bianuală cu biopsii multiple este recomandată la pacienții cu > 8-10 ani de pancolită sau 12-15 ani de colită pe partea stângă, fiind folosită pe scară largă în vizualizarea și supravegherea displaziei și a carcinomului. Factorii de risc pentru cancer în CU includ afecțiune cronică, boală extensivă, antecedente heredocolaterale de cancer de colon, PSC, strictură colonică și prezența pseudopolipilor postinflamatorii în cadrul colonoscopiei.

BOALA CROHN

Factorii de risc de dezvoltare a cancerului în colita Crohn sunt afecțiunea pe termen lung și prelungită, segmente de colon evitate, stricturi colonice, PSC și antecedente heredocolaterale de cancer de colon. Riscul de cancer în BC și CU sunt probabil echivalente pentru durată și extindere similare. La pacienții cu colită Crohn extinsă, riscul cumulativ de detectare a displaziei sau a cancerului în urma colonoscopiei negative este de 25% la a zecea examinare. Riscul cumulativ de detectare a displaziei de grad înalt (HGD) sau a cancerului în urma colonoscopiei negative este de 7% la a noua examinare. Astfel, aceeași strategie de supraveghere folosită pentru CU este recomandată și la pacienții cu colită Crohn cronică. Un colonoscop pediatric poate fi folosit pentru a trece prin stricturile înguste din BC, însă trebuie să se ia în considerare intervenția chirurgicală la pacienții simptomatici cu stricturi care nu se pot lărgi.

FIGURA 17-11
Displazie de grad redus, la microscop cu putere medie, la un pacient cu colită ulcerativă cronică. Criptele displazice de grad inferior sunt răspândite printre criptele regenerate. (Prin amabilitatea dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Bringham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; cu permisiune.)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL DISPLAZIEI ŞI AL CANCERULUI

Displazia poate fi netedă sau polipoidă. În cazul descoperirii HGD netede la colonoscopie, tratamentul obișnuit pentru CU îl reprezintă colectomia, iar pentru BC colectomia sau rezecția segmentară. În cazul descoperirii unei displazii netede de grad scăzut (Fig. 17-11), majoritatea specialiștilor recomandă colectomia imediată. Adenomul poate apărea concomitent la pacienții cu CU și BC care suferă de colită cronică și poate fi îndepărtat prin endoscopie, dacă biopsia mucoasei din jur nu prezintă displazie. Noile tehnici, precum colonoscopia de rezoluție înaltă și magnificație sau spray-urile cu colorant, au crescut rata de detectare a displaziei. Pe viitor, specialiștii în endoscopie vor avea capacitatea de a efectua biopsii țintă și nu segmentare la pacienții cu colită Crohn cronică sau ulcerativă.

Pacienții cu BII prezintă un risc crescut de evoluție spre alte afecțiuni. Pacienții cu BC pot prezenta risc crescut de limfom non-Hodgkin, leucemie și sindrom mielodisplazic. Boala perianală complicată, cronică, severă la pacienții cu BC poate fi asociată cu riscul crescut de cancer în zona inferioară a rectului și a canalului anal (cancer cu celule scuamoase). Deși riscul absolut de adenocarcinom al intestinului subțire în BC este mic (2,2% la 25 de ani – reflectă un studiu), pacienții care suferă de boala intestinului subțire cronică și extinsă trebuie luați în considerare pentru screening.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 18

SINDROMUL DE COLON IRITABIL

Chung Owyang

Sindromul de colon iritabil (SCI) este o tulburare funcțională a intestinului caracterizată prin dureri abdominale sau disconfort și obiceiuri intestinale modificate, în absența unor anomalii structurale detectabile. Nu există markeri clari de diagnostic pentru SCI, de aceea diagnosticul se bazează pe tabloul clinic. În anul 2006, criteriile Roma II pentru SCI au fost revizuite (**Tabelul 18-1**). În întreaga lume, aproximativ 10-20% dintre adulți și adolescenți au simptome de SCI, iar cele mai multe studii arată o predominanță feminină. Simptomele SCI tind să apară și să dispară în timp și de multe ori se suprapun cu alte tulburări funcționale, cum ar fi fibromialgia, cefaleea, durerile de spate și simptomele genito-urinare. Severitatea simptomelor variază și pot afecta semnificativ calitatea vieții, ducând la costuri ridicate ale îngrijirilor de sănătate. Progresele înregistrate în investigații de bază, teoretice și clinice au îmbunătățit înțelegerea acestei afecțiuni și a factorilor săi determinanți fiziologici și psihosociali. Alterarea motilității gastrointestinale (GI), hiperalgezia viscerală, tulburările de interacțiune creier-intestin, anomaliile centrale de procesare, evenimentele autonome și hormonale, factorii genetici și de mediu și tulburările psihosociale sunt implicate variabil, în funcție de individ. Acest progres poate duce la îmbunătățirea metodelor de tratament.

TABEL 18-1

CRITERIILE DE DIAGNOSTIC PENTRU SINDROMUL DE COLON IRITABIL[a]

Dureri abdominale recurente sau disconfort[b] cel puțin 3 zile pe lună în ultimele 3 luni asociate cu două sau mai multe dintre următoarele:

1. ameliorare la defecare
2. debut asociat cu o schimbare a frecvenței scaunelor
3. debut asociat cu o modificare a formei (aspectului) scaunului

[a] Criterii îndeplinite în ultimele 3 luni, cu debut al simptomelor cu cel puțin 6 luni înainte de diagnostic.

[b] Disconfort înseamnă o senzație neplăcută care nu este descrisă ca durere. În cercetările fiziopatologice și în trialurile clinice, este necesară o frecvență durere/disconfort de cel puțin 2 zile pe săptămână în timpul evaluării de screening pentru eligibilitatea subiectului.

Sursă: Adaptat după G.B. Longstreth și colab.: *Gastroenterology* 130:1480, 2006.

CARACTERISTICI CLINICE

SCI este o tulburare care afecteaza toate vârstele, deși majoritatea pacienților prezintă primele simptome înainte de vârsta de 45 ani. Persoanele vârstnice au o frecvență de raportare mai mică. Femeile sunt diagnosticate cu SCI de două-trei ori mai frecvent ca bărbații și reprezintă 80% din populația cu SCI sever. După cum este indicat în Tabelul 18-1, durerea sau disconfortul abdominal este simptomul cheie pentru diagnosticul de SCI. Aceste simptome ar trebui să se amelioreze cu defecația și/sau au debutul lor asociat cu o schimbare a frecvenței sau a formei scaunului. Diareea sau constipația nedureroasă nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru a fi clasificate drept SCI. Simptome de sprijin care nu fac parte dintre criteriile de diagnostic includ încordarea la defecație, urgența de defecare sau senzație de mișcare intestinală incompletă, evacuarea de mucus și balonare.

Durerea abdominală

Potrivit actualelor criterii de diagnostic pentru SCI, durerile abdominale sau disconfortul sunt o caracteristică clinică obligatorie a SCI. Durerea abdominală în SCI este extrem de variabilă în intensitate și localizare. Este adesea episodică și sub formă de crampe, dar poate fi suprapusă peste o durere de fundal constantă. Durerea poate fi suficient de ușoară pentru a fi ignorată sau poate interfera cu activitățile zilnice. În ciuda acestui fapt, malnutriția din cauza aportului caloric inadecvat este extrem de rară în SCI. Privarea de somn este, de asemenea, neobișnuită pentru că durerile abdominale sunt aproape uniform prezente doar în timpul orelor de veghe. Cu toate acestea, pacienții cu SCI severă se trezesc adesea în mod repetat în timpul nopții; astfel, durerea nocturnă este un factor discriminatoriu între boala organică intestinală și funcțională. Durerea este

Scanned with OKEN Scanner

adesea exacerbată de mâncare sau stres emoțional și ameliorată prin eliminarea flatusurilor sau a scaunelor. În plus, femeile cu SCI raportează, de obicei, agravarea simptomelor în timpul fazei premenstruale și menstruale.

Modificarea tranzitului intestinal

Modificarea tranzitului intestinal este caracteristica clinică cea mai prezentă în SCI. Cel mai frecvent model este alternarea constipației cu diareea, de obicei cu unul dintre aceste simptome predominând. La început, constipația poate fi episodică, dar în cele din urmă devine continuă și din ce în ce greu de rezolvat prin tratamentul cu laxative. Scaunele sunt de obicei tari, de calibru redus, reflectând probabil deshidratarea excesivă cauzată de retenția prelungită în colon și spasm. Cei mai mulți pacienți experimentează de asemenea o senzație de evacuare incompletă, ceea ce duce la încercări repetate la defecare într-un interval de timp scurt. Pacienții la care simptomul predominant este constipația pot avea săptămâni sau luni de constipație întrerupte de perioade scurte de diaree. La alți pacienți, diareea poate fi simptomul predominant. Diareea care apare în SCI constă de obicei în scaune de volum mic și moi. Cei mai mulți pacienți au volume de scaun < 200 mL. Diaree nocturnă nu apare în SCI. Diareea poate fi agravată de stresul emoțional sau de alimentație. Scaunul poate fi însoțit de evacuarea unor cantități mari de mucus. Sângerarea nu este o trăsătură a SCI, cu excepția cazului în care hemoroizii sunt prezenți, și malabsorbția sau pierderea în greutate nu se produc.

Subtipurile de modele intestinale sunt foarte instabile. Într-o populație de pacienți cu rate de prevalență de circa 33% a formelor de SCI predominant cu diaree (SCI-D), SCI predominant cu constipație (SCI-C) și SCI mix (SCI-M), 75% dintre pacienți schimbă subtipurile și 29% comută între SCI-C si SCI-D într-un an. Heterogenitatea și istoria naturală variabilă a tranzitului intestinal în SCI crește dificultatea de efectuare de studii fiziopatologice și clinice.

Gazele și flatulența

Pacienții cu SCI se plâng frecvent de distensie abdominală și de creșterea eructațiilor sau a flatulenței, pe care le atribuie creșterii gazelor. Deși unii pacienți cu aceste simptome pot avea, de fapt, o cantitate mai mare de gaze, măsurătorile cantitative arată că majoritatea pacienților care se plâng de creșterea gazelor generează nu mai mult de o cantitate normală de gaze intestinale. Cei mai mulți pacienți cu SCI au un tranzit și o toleranță intestinală afectate pentru gazele intestinale. În plus, pacienții cu SCI tind să aibă un reflux al gazelor de la nivel distal la nivel proximal intestinal, ceea ce poate explica eructațiile.

Unii pacienți cu balonare pot prezenta, de asemenea, distensie vizibilă prin creșterea circumferinței abdominale. Ambele simptome sunt mai frecvente la femei și la cei cu scoruri generale mai mari la Somatic Symptom Checklist. Pacienții cu SCI care au prezentat doar balonare s-au dovedit a avea praguri mai mici pentru durere și dorința de a defeca, în comparație cu cei cu distensie concomitentă indiferent de tranzitul intestinal. Când pacienții au fost grupați în funcție de pragul senzorial, indivizii hiposenzitivi au avut distensie semnificativ mai mare decât cei cu hipersensibilitate și aceasta s-a observat mai ales în subgrupul cu constipație. Acest lucru sugerează că patogeneza balonării și a distensiei poate să nu fie aceeași.

Simptome de tract GI superior

Între 25 și 50% dintre pacienții cu SCI acuză dispepsie, pirozis, greață și vărsături. Aceasta sugerează că pot fi implicate și alte zone ale intestinului în afară de colon. Înregistrările prelungite din ambulator ale motilității intestinului subțire la pacienții cu SCI arată o incidență ridicată a anomaliilor din intestinul subțire în timpul perioadei diurne (de veghe); modelele motorii nocturne nu sunt diferite de cele de la martorii sănătoși. Suprapunerea dintre dispepsie și SCI este mare. Prevalența SCI este mai mare la pacienții cu dispepsie (31,7%) decât în rândul celor care nu au raportat niciun simptom de dispepsie (7,9%). În schimb, în rândul pacienților cu SCI, 55,6% au raportat simptome de dispepsie. În plus, simptomele abdominale funcționale se pot schimba în timp. Cei cu dispepsie predominantă sau SCI pot fluctua între cele două. Deși prevalența tulburărilor gastrointestinale funcționale este stabilă în timp, modificarea în statusul simptomelor este mare. Multe episoade de dispariție a simptomelor se datorează mai degrabă schimbării simptomelor decât rezoluției totale a simptomelor. Acest lucru este posibil pentru că dispepsia funcțională și SCI sunt două manifestări ale unui sindrom digestiv mai extins. În plus, simptomele SCI sunt predominante la pacienții cu durere toracică necardiacă, sugerând suprapunerea cu alte tulburări intestinale funcționale.

FIZIOPATOLOGIE

Patogeneza SCI este puțin înțeleasă, deși s-au propus rolurile activității senzoriale și motorii anormale intestinale, disfuncția sistemului nervos central, tulburări psihologice, inflamarea mucoaselor, stres și factori luminali.

Anomalii motorii gastrointestinale

Studiile mioelectrice ale colonului și activitatea motorie în condiții nestimulate nu au arătat anomalii consecvente în SCI. În contrast, anomaliile motorii colonice sunt mai proeminente în condiții de stimulare în SCI. Pacienții cu SCI pot prezenta creșterea activității motorii rectosigmoide până la maximum 3 ore după ingestia de alimente. În mod similar, umflarea baloanelor rectale, atât la pacienții cu SCI-C, cât și la cei cu SCI-D, duce la o activitate contractilă determinată de distensie marcată și prelungită. Înregistrările din colonul transvers, descendent și sigmoid, au arătat că

indicele de motilitate și vârful amplitudinii contracțiilor propagatoare de mare amplitudine (HAPC) la pacienții cu diaree și SCI predispuse au fost mult crescute, comparativ cu cele de la subiecții sănătoși și au fost asociate cu un tranzit rapid al colonului și însoțite de dureri abdominale.

Hipersensibilitatea viscerală

Ca și în studiile activității motorii, pacienții cu SCI prezintă frecvent răspunsuri senzoriale exagerate la stimularea viscerală. Durerea postprandială a fost temporar legată de intrarea bolului alimentar în cec la 74% dintre pacienți. Umflarea balonului rectal produce senzații nedureroase și dureroase la volume mai mici la pacienții cu SCI decât la indivizii sănătoși fără a modifica tensiunea rectală, sugerând disfuncția aferentă viscerală din SCI. Studii similare arată hipersensibilitatea gastrică și esofagiană la pacienții cu dispepsie nonulceroasă și dureri toracice noncardiace, ridicând posibilitatea ca aceste condiții să aibă o bază fiziopatologică similară. Lipidele scad pragul pentru senzația de distensie, disconfort și durere la pacienții cu SCI. Prin urmare, simptomele postprandiale la pacienții cu SCI pot fi explicate în parte de o componentă senzorială exagerată, dependentă de nutrimente, a răspunsului gastrocolonic. Spre deosebire de creșterea sensibilității intestinale, pacienții cu SCI nu prezintă sensibilitate sporită în altă parte a corpului. Astfel, afectarea căilor aferente în SCI pare a fi selectivă pentru inervație viscerală cu ocolirea căilor somatice. Mecanismele responsabile de hipersensibilitatea viscerală sunt încă în curs de investigare. S-a presupus că aceste răspunsuri exagerate pot fi date de (1) creșterea sensibilității cu recrutarea de nociceptori „silențioși",(2) hiperexcitabilitatea spinală cu activarea oxidului de azot și, eventual, a altor neurotransmițători, (3) modularea endogenă (corticală și prin trunchiul cerebral) a transmiterii nociceptive caudale și (4), în timp, posibila dezvoltare a hiperalgeziei pe termen lung din cauza dezvoltării neuroplasticității, rezultând modificări permanente sau semipermanente în răspunsurile neuronale la stimularea viscerală cronică sau recurentă, (Tabelul 18-2).

Afectarea reglării neuronale centrale

Rolul sistemului nervos central (SNC) ca factor în patogeneza SCI este puternic sugerat de asocierea clinică a tulburărilor emoționale și a stresului cu exacerbarea simptomelor și cu răspunsul terapeutic la terapiile care acționează pe zonele corticale cerebrale. Testele imagistice cerebrale funcționale, cum ar fi RMN, au arătat că, în răspunsul la stimularea colonului distal, cortexul cingular median – o regiune a creierului care se ocupă cu procesele de atenție și selecție a răspunsului – prezintă o mai mare activare la pacienții cu SCI. Modularea acestei regiuni este asociată cu modificări în neplăcerea subiectivă provocată de durere. În plus, pacienții cu SCI prezintă, de asemenea, activarea preferențială a lobului prefrontal, crescând astfel starea de vigilență. Acestea pot reprezenta o formă de disfuncție cerebrală care duce la percepția crescută a durerii viscerale.

TABEL 18-2

MECANISME PROPUSE PENTRU HIPERSENSIBILITATEA VISCERALĂ	
Sensibilitatea capătului de organ	Hiperalgezie termen lung
Nociceptori „silențioși"	Reglarea corticală tonică
Modulare SNC	Neuroplasticitate
Cortex	
Trunchi cerebral	

Abrevieri: SNC, sistemul nervos central.

Caracteristici psihologice anormale

Caracteristici psihiatrice anormale sunt înregistrate în până la 80% dintre pacienții cu SCI, în special în centrele specializate; cu toate acestea, nici un diagnostic psihiatric nu predomină singur. Majoritatea acestor pacienți au demonstrat simptome exagerate, ca răspuns la distensia viscerală, iar această anomalie persistă chiar și după excluderea factorilor psihologici.

Factorii psihologici influențează pragurile de durere la pacienții cu SCI, așa cum stresul modifică pragurile senzoriale. A fost raportată o asociere între abuzul sexual sau fizic anterior și dezvoltarea SCI. Abuzul este asociat cu raportarea unei dureri mai intense, stres psihologic și o evoluție nefavorabilă a stării de sănătate. Testele RMN funcționale cerebrale arată o mai mare activare a cortexului cingulat posterior și dorsal mijlociu, care este implicat în procesarea afectului la pacienții cu SCI cu antecedente de abuz sexual.

Astfel, pacienții cu SCI demonstrează frecvent creșterea reactivității motorii a colonului și a intestinului subțire la o varietate de stimuli și alterarea senzației viscerale asociată cu praguri senzoriale reduse. Acestea pot rezulta din dereglarea sistemului nervos central-enteric (Fig. 18-1).

SCI postinfecțios

SCI poate fi indus de o infecție GI. Într-o anchetă a 544 de pacienți cu gastroenterită bacteriană confirmată, 25% au dezvoltat SCI ulterior. În schimb, aproximativ o treime dintre pacienții cu SCI au experimentat o boală „asemănătoare gastroenteritei" acute la debutul simptomatologiei lor cronice de SCI. Acest tip de SCI „postinfecțios" apare mai frecvent la femei și afectează mai degrabă tinerii decât pacienții mai în vârstă. Factorii de risc pentru dezvoltarea SCI postinfecțios includ, în ordinea importanței, durata prelungită a bolii inițiale, toxicitatea tulpinii bacteriene infectante, fumatul, markerii inflamației mucosei, sexul feminin, depresia, hipocondriaza și evenimentele de viață negative din ultimele trei luni. Vârsta peste 60 de ani ar putea proteja împotriva SCI postinfecțioase, în timp ce tratamentul cu antibiotice a fost asociat cu un risc crescut. Microorganismele implicate în infecția inițială sunt: *Campylobacter, Salmonella* și *Shigella*. Acei pacienți cu infecție

Scanned with OKEN Scanner

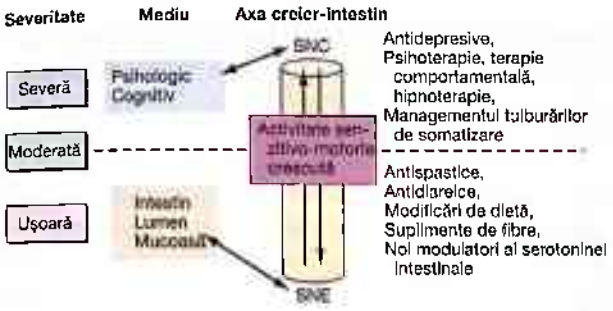


FIGURA 18-1

Ţinte terapeutice pentru sindromul de colon iritabil. Pacienţii cu boală uşoară până la moderată au, de obicei, simptome intermitente care se corelează cu alterarea fiziologiei intestinale. Tratamentul include agenţi farmacologici care acţionează la nivel intestinal, cum ar fi antispastice, antidiareice, suplimente de fibre şi modulatori ai serotoninei. Pacienţii care au simptome severe prezintă de obicei durere constantă şi dificultăţi psihosociale. Acest grup de pacienţi este cel mai bine tratat cu antidepresive şi alte tratamente psihosociale. SNC, sistemul nervos central; SNE, sistemul nervos enteric.

cu *Campylobacter* care sunt toxino-pozitivi au mai multe şanse de a dezvolta SCI postinfecţioasă. Creşterea celulelor enteroendocrine din mucoasa rectală, limfocitele T, şi a permeabilităţii intestinale sunt modificări acute ce urmează după enterita cu *Campylobacter*, care poate persista mai mult de un an, contribuind la SCI postinfecţios.

Activarea sistemului imunitar şi inflamaţia mucoasei

Unii pacienţi cu SCI prezintă semne persistente de inflamaţie scăzută a mucoasei cu limfocite activate, mastocite şi expresia mărită a citokinelor proinflamatorii. Aceste anomalii pot contribui la secreţia epitelială anormală şi hipersensibilitate viscerală. Studiile clinice au arătat creşterea permeabilităţii intestinale la pacienţii cu SCI-D. Stresul psihologic şi anxietatea pot creşte eliberarea de citokine proinflamatorii şi acest lucru, la rândul său, poate modifica permeabilitatea intestinală, oferind o legătură funcţională între stresul psihologic, activarea sistemului imunitar, precum şi generarea de simptome la pacienţii cu SCI.

Alterarea florei intestinale

S-a observant o prevalenţă crescută a suprainfecţiei bacteriene intestinale la pacienţii cu SCI pe baza testului respirator cu hidrogen lactuloză pozitiv. Totuşi, această constatare a fost contestată de numeroase alte studii care nu au găsit nicio creştere a incidenţei suprainfecţiei bacteriene bazată pe cultura din aspiratul jejunal. Testul respirator H_2 anormal poate apărea din cauza tranzitului rapid al intestinului mic şi poate duce la interpretări eronate. Prin urmare, rolul testării suprainfecţiei bacteriene a intestinului subţire la pacienţii cu SCI rămâne neclar.

O serie de studii au descoperit diferenţe semnificative între profilul molecular al microbiotei fecale la pacienţii cu SCI comparativ cu cel al subiecţilor sănătoşi. Mai multe genuri bacteriene cu secvenţă de *Lactobacillus* par a fi absente din SCI şi secvenţele *Collinsella* sunt reduse foarte mult în acest grup de pacienţi. În prezent, nu este clar dacă aceste modificări sunt de cauzalitate, pe cale de consecinţă sau, pur şi simplu, rezultatul constipaţiei şi al diareii. În plus, trebuie să fie determinată stabilitatea schimbărilor în microbiotă.

Căile anormale ale serotoninei

Celulele enterocromafine care conţin serotonină (5HT) din colon sunt crescute la un subgrup de pacienţi cu SCI-D, comparativ cu persoanele sănătoase sau cu pacienţii cu colită ulcerativă. Mai mult, nivelurile postprandiale de 5HT din plasmă au fost semnificativ mai mari la acest grup de pacienţi comparativ cu martorii sănătoşi. Deoarece serotonina joacă un rol important în reglarea motilităţii gastrointestinale şi a percepţiei viscerale, eliberarea crescută de serotonină poate contribui la simptomele postprandiale ale acestor pacienţi şi oferă o raţiune pentru utilizarea antagoniştilor de serotonină în tratamentul acestei tulburări.

ABORDAREA PACIENTULUI **Sindromul de colon iritabil**

Deoarece SCI este o tulburare pentru care nu au fost identificate anomalii patognomonice, diagnosticul său se bazează pe recunoaşterea caracteristicilor clinice pozitive şi eliminarea altor boli organice. O anamneză atentă şi un examen fizic minuţios sunt frecvent utile în stabilirea diagnosticului. Caracteristicile clinice sugestive de SCI includ următoarele: recurenţa durerii abdominale inferioare, cu modificări ale tranzitului intestinal pe o perioadă de timp, fără deteriorare progresivă, debutul simptomelor în timpul perioadelor de stres sau indispoziţie emoţională, lipsa altor simptome sistemice, cum ar fi febra şi scăderea în greutate şi scaun de volum mic, fără nicio dovadă de sânge.

Pe de altă parte, apariţia pentru prima dată la vârstă înaintată, evoluţia progresivă de la momentul de debut, diareea persistentă după 48 de ore şi prezenţa diareii nocturne sau a scaunelor steatoreice susţin un diagnostic diferit de SCI.

Deoarece simptomele majore de SCI – durerea abdominală, balonarea şi modificarea tranzitului intestinal – sunt acuze comune ale multor tulburări gastrointestinale organice, lista de diagnostice diferenţiale este lungă. Calitatea, localizarea şi momentul apariţiei durerii pot fi utile şi pentru a sugera tulburări specifice. Durerea dată de SCI în zona epigastrică sau periombilicală trebuie diferenţiată de afecţiuni ale tractului biliar, ulcer peptic, ischemie intestinală şi carcinom gastric şi pancreatic. Dacă

Scanned with OKEN Scanner

durerea apare mai ales la nivelul abdomenului inferior, trebuie să fie luată în considerare posibilitatea de boală diverticulară a colonului, boală intestinală inflamatorie (inclusiv colită ulcerativă și boala Crohn) și carcinomul de colon. Durerea postprandială însoțită de balonare, greață și vărsături sugerează gastropareză sau obstrucție intestinală parțială. Infestarea intestinală cu *Giardia lamblia* sau alți paraziți poate provoca simptome similare. Când diareea este principala acuză, posibilitatea de deficiență de lactază, abuz de laxative, malabsorbție, boală celiacă, hipertiroidie, boală inflamatorie intestinală și diaree infecțioasă trebuie excluse. Pe de altă parte, constipația poate fi un efect secundar al multor medicamente, cum ar fi anticolinergice, antihipertensive și medicamente antidepresive. Endocrinopatiile precum hipotiroidismul sau hipoparatiroidismul trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial al constipației, în special dacă alte semne sau simptome ale acestor endocrinopatii sistemice sunt prezente. În plus, porfiria intermitentă acută și intoxicația cu plumb se pot prezenta într-un mod similar cu SCI, cu constipație dureroasă ca acuză majoră. Aceste posibilități sunt suspectate pe baza prezentărilor lor clinice și sunt confirmate de teste serice și de urină corespunzătoare.

Puține teste sunt necesare pentru pacienții care au simptome tipice de SCI și nu au semne de alarmă. Investigațiile inutile pot fi costisitoare și chiar dăunătoare. Asociația Americană de Gastroenterologie a conturat factorii care să fie luați în considerare atunci când se determină agresivitatea evaluării diagnostice. Aceștia includ durata simptomelor, schimbarea simptomelor de-a lungul timpului, vârsta și sexul pacientului, starea de sănătate a pacientului, testele anterioare de diagnostic, antecedente heredocolaterale de malignitate colorectală și gradul de disfuncție psihosocială. Astfel, o persoană mai tânără cu simptome ușoare necesită o evaluare diagnostică minimă, în timp ce o persoană mai în vârstă sau o persoană cu simptome rapid progresive ar trebui să fie supuse unei excluderi mai aprofundate pentru o boală organică. Cei mai mulți pacienți ar trebui să efectueze o hemoleucogramă și o sigmoidoscopie; în plus, probele de scaun trebuie examinate pentru ouă și paraziți la cei care au diaree. La pacienții cu diaree persistentă care nu răspund la agenții antidiareici simpli, o biopsie de colon sigmoid ar trebui să fie efectuată pentru a exclude colita microscopică. La cei cu vârsta > 40 ani, o clismă cu bariu sau o colonoscopie ar trebui, de asemenea, efectuată. În cazul în care principalele simptome sunt diareea și balonarea, posibilitatea de deficit de lactază ar trebui exclus cu un test de respirație cu hidrogen sau cu evaluare după o dietă de 3 săptămâni fără lactoză. Unii pacienți cu SCI-D poate avea boală celiacă nediagnosticată. Deoarece simptomele de boala celiacă răspund la o dietă fără gluten, testarea pentru boala celiacă în SCI poate scuti pacientul de ani de boală și cheltuieli extinse. Studiile de analiză a deciziilor arată că testarea serologică pentru boala celiacă la pacienții cu SCI-D are un cost acceptabil în cazul în care prevalența de boală celiacă este > 1% și este strategia dominantă când prevalența este > 8%. La pacienții cu simptome concomitente de dispepsie, se pot recomanda radiografii de tract gastrointestinal superior sau esofagogastroduodenoscopie. Pacienții cu durere postprandială în hipocondrul drept ar trebui să efectueze o ecografie a veziculei biliare. Caracteristicile de laborator care pledează împotriva SCI includ prezența anemiei, viteza de sedimentare a hematiilor crescută, prezența leucocitelor sau a sângelui în scaun și volumul de scaun > 200-300 mL/zi. Aceste rezultate ar necesita alte considerații diagnostice.

TRATAMENT Sindromul de colon iritabil

CONSILIEREA PACIENTULUI ȘI MODIFICĂRILE DIETEI Liniștirea și atenta explicație a caracterului funcțional al tulburării și a modului de a evita alimente evident precipitante sunt pași importanți în consilierea pacientului și schimbările dietetice. Ocazional, o anamneză meticuloasă a dietei poate dezvălui substanțe (cum ar fi cafeaua, dizaharidele, legumele și varza) care agravează simptomele. Fructoza și îndulcitorii artificiali excesivi, precum sorbitol sau manitol, pot provoca diaree, balonare, crampe sau flatulență. Ca încercare terapeutică, pacienții ar trebui încurajați să elimine orice alimente care par a produce simptomele. Cu toate acestea, pacienții trebuie să evite dietele cu valoare nutrițională scăzută. Pacienții cu SCI-D raportează ameliorarea simptomelor după inițierea unei diete cu puțini carbohidrați. Un studiu prospectiv a arătat o ameliorare marcată a simptomelor în frecvența scaunelor, consistență, scorurile de durere și ale calității vieții după 4 săptămâni de dietă foarte săracă în carbohidrați (CHO) (20 g CHO/zi). Această dietă poate fi încercată la pacienții cu SCI care raportează intoleranță la anumite glucide.

Agenții laxativi Dietele bogate în fibre și agenți laxativi, cum ar fi tărâțele sau coloidul hidrofil, sunt frecvent folosite în tratarea SCI. Acțiunea de reținere a apei din fibre poate contribui la creșterea volumului scaunului, din cauza capacității fibrelor de a crește producția fecală de bacterii. De asemenea, fibrele accelerează tranzitul colonic la cele mai multe persoane. La pacienții predispuși la diaree, tranzitul întregului colon este mai rapid decât media; totuși, fibrele din dietă pot întârzia tranzitul. Mai mult decât atât, datorită proprietăților lor hidrofile, agenții laxativi leagă apa, prevenind astfel atât hidratarea excesivă, cât și deshidratarea scaunului. Această din

Scanned with OKEN Scanner

urmă observație poate explica experiența clinică în care o dietă bogată în fibre ameliorează diareea la unii pacienți cu SCI. S-a demonstrate că suplimentarea cu fibre de psyllium reduce percepția distensiei rectale, indicând faptul că fibrele pot avea un efect pozitiv asupra funcției aferente viscerale.

Efectele benefice ale fibrelor din dietă asupra fiziologiei colonului sugerează că acestea ar trebui să fie un tratament eficient pentru pacienții cu SCI, dar studiile controlate cu fibre dietetice au avut rezultate variabile. Acest lucru nu este surprinzător, deoarece SCI este o tulburare heterogenă, unii pacienți fiind constipați și alții având predominant diaree. Cele mai multe investigații raportează creșteri în greutatea scaunului, scăderi ale timpului de tranzit colonic și îmbunătățirea constipației. Alții au observat beneficii la pacienții cu diaree alternativă cu constipație, durere și balonare. Cu toate acestea, cele mai multe studii nu observă niciun răspuns la pacienții cu SCI predominant cu diaree sau durere. Este posibil ca preparatele cu fibre să aibă efecte diferite asupra simptomelor selectate în SCI. O comparație încrucișată a preparatelor cu fibre a constatat că psylliumul produce îmbunătățiri mai mari în modelul defecației și în durerile abdominale decât tărâțele. Mai mult, preparatele de psyllium tind să producă mai puțină balonare și distensie. În ciuda datelor echivoce privind eficacitatea, cei mai mulți gastroenterologi iau în considerare agenții laxativi ce merită încercați la pacienții cu SCI-C.

Antispastice Medicii au observat că medicamente anticolinergice pot oferi un ajutor temporar pentru simptome precum crampele dureroase legate de spasmul intestinal. Deși studiile clinice controlate au produs rezultate mixte, dovezile susțin, în general, efectele benefice ale medicamentelor anticolinergice pentru durere. O meta-analiză a 26 de studii clinice dublu-orb a agenților antispastici în SCI a raportat o îmbunătățire mai bună la nivel mondial (62%) și reducerea durerilor abdominale (64%), comparativ cu placebo (35% și, respectiv, 45%), sugerând eficacitate la unii pacienți. Cele mai multe medicamente sunt eficiente atunci când sunt prescrise în anticiparea durerii previzibile. Studiile fiziologice demonstrează că medicamentele anticolinergice inhibă reflexul gastrocolic; prin urmare, durerea postprandială este cel mai bine gestionată prin administrarea antispasticelor cu 30 de minute înainte de masă, astfel încât nivelurile eficiente sangvine sunt atinse cu puțin timp înainte de debutul anticipat al durerii. Cele mai multe anticolinergice conțin alcaloizi naturali de beladonă, care pot determina xerostomie, jet urinar greoi și retenție urinară, vedere încețoșată și somnolență. Acestea ar trebui utilizate cu prudență la vârstnici. Unii medici preferă să folosească anticolinergice sintetice, cum ar fi diciclomină, care au un efect mai scăzut asupra secrețiilor mucoase și produc mai puține efecte secundare nedorite.

Agenții antidiareici Agenții pe bază de opioide cu acțiune periferică sunt terapia inițială de ales pentru SCI-D. În cazul acestor medicamente, studiile fiziologice demonstrează creșteri ale contracțiilor segmentare colonice, întârzieri în tranzitul de fecale, creșteri ale presiunilor anale și reduceri în percepția rectală. Când diareea este severă, în special în varianta de SCI cu diaree nedureroasă, pot fi prescrise doze mici de loperamidă, 2-4 mg la fiecare 4-6 ore până la un maxim de 12 g/zi. Acești agenți sunt mai puțin adictivi decât paregoricul, codeina sau tinctura de opiu. În general, intestinul nu devine tolerant la efectele antidiareice ale opiaceelor, nefiind necesare doze crescute pentru a menține potența antidiareică. Acești agenți sunt eficienți dacă sunt administrați înaintea evenimentelor anticipante stresante, care sunt cunoscute că provoacă diaree. Cu toate acestea, nu rareori, o doză mare de loperamidă poate produce crampe din cauza creșterilor contracțiilor segmentare ale colonului. Un alt agent antidiareic care poate fi utilizat la pacienții cu SCI este rășina de colestiramină care leagă acizii biliari.

Medicamentele antidepresive În plus față de efectele de ameliorare a dispoziției, medicamentele antidepresive au câteva efecte fiziologice care sugerează că pot fi benefice în SCI. La pacienții cu SCI-D, antidepresivul triciclic imipramină încetinește propagarea de tranzit a complexului jejunal migrator și întârzie tranzitul orocecal și intestinal, indicator al unui efect inhibitor motor. Unele studii sugerează, de asemenea, că agenții triciclici pot modifica funcția aferențelor viscerale neurale.

O serie de studii indică faptul că antidepresivele triciclice pot fi utile la unii pacienți cu SCI. Într-un studiu de 2 luni cu desipramină, durerea abdominală s-a ameliorat la 86% dintre pacienți, comparativ cu 59% la care s-a administrat placebo. În alt studiu cu desipramină, 28 de pacienți cu SCI au prezentat o ameliorare în frecvența scaunelor, diaree, durere și depresie. Când au fost împărțite în funcție de simptomele predominante, s-au observat îmbunătățiri la pacienții cu SCI-D, la pacienții cu SCI-C nefiind observată nicio îmbunătățire. Efectele benefice ale compușilor triciclici în tratamentul SCI par a fi independente de efectele lor asupra depresiei. Beneficiile terapeutice pentru simptomele intestinale apar mai rapid și la o doză mai mică. Eficacitatea agenților antidepresivi din alte clase chimice în gestionarea SCI este mai puțin evaluată. Spre deosebire de agenții triciclici, paroxetine, un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (ISRS), accelerează tranzitul orocecal, crescând posibilitatea ca această clasa de medicamente să fie utilă pacienților cu SCI-C. Citalopramul, un alt ISRS, scade percepția de distensie rectală și reduce magnitudinea răspunsului gastrocolonic la voluntarii sănătoși. Un studiu de mici dimensiuni, controlat cu placebo, al citalopramului la pacienții cu SCI a raportat reduceri ale durerii. Cu toate acestea, aceste

Scanned with OKEN Scanner

constatări nu au putut fi confirmate într-un alt studiu randomizat, controlat, care a arătat că citalopramul în doză de 20 mg/zi, timp de 4 săptămâni, nu a fost superior față de placebo în tratamentul pacienților cu SCI nedeprimați. Prin urmare, eficacitatea ISRS în tratamentul SCI necesită confirmări ulterioare.

Terapia antiflatulență Tratamentul gazelor în exces este rareori satisfăcătoare, cu excepția cazului când există aerofagie evidentă sau deficiență de dizaharidaze. Pacienții trebuie sfătuiți să mănânce încet și să nu mestece gumă sau să bea băuturi carbogazoase. Balonarea poate scădea dacă un sindrom intestinal asociat, precum SCI sau constipație, este ameliorat. În cazul în care balonarea este însoțită de diaree și se agravează după ingerarea produselor lactate, a fructelor proaspete, a legumelor sau a sucurilor, pot fi utile investigații suplimentare sau un proces de excludere din dietă. Evitarea alimentelor care produc flatulență, exercițiul fizic, scăderea în greutate și administrarea de cărbune activat sunt remedii sigure, dar nedovedite. Datele privind utilizarea surfactanților, precum simeticona, sunt contradictorii. Antibioticele ar putea ajuta un subgrup de pacienți cu SCI cu simptome predominante de balonare. Beano, o soluție orală de β-glicozidază, eliberată fără prescripție medicală, poate reduce pasajul rectal al gazelor fără scăderea balonării și a durerilor. Enzimele pancreatice reduc balonarea, gazele, precum și senzația de plenitudine în timpul și după ingerarea unei mese bogate în calorii și grăsimi.

Modularea florei intestinale Tratamentul cu antibiotice are beneficii la un subgrup de pacienți cu SCI. Într-un studiu dublu-orb randomizat, placebo controlat, neomicina administrată în doză de 500 mg de două ori pe zi, 10 zile, a fost mai eficientă decât placebo în îmbunătățirea simptomelor la pacienții cu SCI. Antibioticul oral neabsorbabil rifaximină este antibioticul cel mai bine studiat pentru tratamentul SCI. Pacienții care au primit rifaximină în doză de 400 mg de trei ori pe zi au prezentat o ameliorare substanțială a simptomelor generale din SCI față de placebo. Rifaximina este singurul antibiotic cu beneficii demonstrate menținute după oprirea tratamentului la pacienții cu SCI. Medicamentul are un profil de siguranță și tolerabilitate favorabil în comparație cu antibioticele sistemice. Cu toate acestea, în prezent, există date insuficiente pentru a recomanda utilizarea uzuală a acestui antibiotic în tratamentul SCI.

Deoarece flora modificată a colonului poate contribui la patogeneza SCI, acest lucru a dus la un mare interes în utilizarea probioticelor pentru a modifica în mod natural flora. *Bifidobacterium infantis* 35624 a prezentat o ameliorare semnificativă a scorului compus din dureri abdominale, balonare/distensie și/sau tranzit intestinal, comparativ cu placebo în două studii controlate cu placebo. În prezent, există date insuficiente pentru a comenta eficacitatea altor probiotice.

Agoniștii și antagoniștii receptorului serotoninei Antagoniștii receptorului serotoninei au fost evaluați ca terapie pentru SCI-D. Serotonina care acționează asupra receptorilor 5-HT3 crește sensibilitatea neuronilor aferenți ce provin din intestin. La om, un antagonist al receptorilor 5-HT3, precum alosetronul, reduce percepția stimulării viscerale dureroase în SCI. Induce, de asemenea, relaxare rectală, crește complianța rectală și întârzie tranzitul colonic. O meta-analiză a 14 studii randomizate controlate cu alosetron sau cilansetron a arătat că acești antagoniști sunt mai eficienți decât placebo în obținerea ameliorării globale a simptomelor SCI și alinarea durerii și a disconfortului abdominal. Acești agenți sunt mai susceptibili de a provoca constipație la pacienții cu SCI și diaree ce alternează cu constipația. Dintre pacienții care utilizează antagoniști 5HT3, 0,2% au dezvoltat colită ischemică versus niciunul din grupul de control. În supravegherea ulterioară, s-au observat 84 de cazuri de colită ischemică, inclusiv 44 de cazuri care au necesitat intervenții chirurgicale, și 4 decese. În consecință, medicamentul a fost retras voluntar de producător în anul 2000. Alosetronul a fost reintrodus în cadrul unui nou program de management în care pacienții trebuie să semneze un acord pacient-medic. Acest lucru a limitat semnificativ utilizarea acestuia.

Tegaserodul, un agonist nou al receptorului 5-HT4, prezintă activitate prokinetică prin stimularea peristaltismului. La pacienții cu SCI cu constipație, tegaserodul accelerează tranzitul intestinal și al colonului ascendent. Studiile clinice care au inclus > 4 000 de pacienți cu SCI-C au raportat reduceri ale disconfortului și ameliorări ale constipației și balonării comparativ cu placebo. Diareea este un efect secundar major. Cu toate acestea, tegaserodul a fost retras de pe piață; o meta-analiză a arătat o creștere a evenimentelor cardiovasculare grave.

Activatorii canalului de clor Lubiprostonul este un acid gras biciclic care stimulează canalele de clor din membrana apicală a celulelor epiteliale intestinale. Secreția de clor induce mișcarea pasivă de sodiu și apă în lumenul intestinal și îmbunătățește funcția intestinală. Lubiprostonul oral a fost eficient în tratamentul pacienților cu SCI predominant cu constipație în studii multicentrice mari de fază II și de fază III, randomizate, dublu orb, controlate cu placebo. Răspunsurile au fost semnificativ mai bune la pacienții care au primit lubiproston 8 µg de două ori pe zi, 3 luni, decât la cei care au primit placebo. În general, medicamentul a fost destul de bine tolerat. Principalele efecte secundare sunt greața și diareea. Lubiprostonul este o nouă clasă de compuși pentru tratamentul constipației cronice cu sau fără SCI.

REZUMAT Strategia de tratament pentru SCI depinde de severitatea afecțiunii (**Tabelul 18-3**). Majoritatea pacienților cu SCI au simptome ușoare. Ei sunt de obicei

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 18-3

SPECTRUL DE SEVERITATE ÎN SCI

	UȘOR	MODERAT	SEVER
Caracteristici clinice			
Prevalență	70%	25%	5%
Corelații cu fiziologia intestinală	+++	++	+
Simptome constante	0	+	+++
Dificultăți psihosociale	0	+	+++
Probleme medicale de îngrijire	+	++	+++
Tipul cabinetului medical	Medicină de familie	Medic specialist	Spital

TABEL 18-4

MEDICAMENTE POSIBILE PENTRU UN SIMPTOM DOMINANT ÎN SCI

SIMPTOM	MEDICAMENT	DOZĂ
Diaree	Loperamidă	2–4 mg când este necesar/maximum 12 g/zi
	Rășină de colestiramină	4 g la masă
	Alosetron[a]	0,5–1 mg x 2/zi (pentru SCI sever, femei)
Constipație	Păstăi de psyllium	3-4 g x 2/zi, la masă, apoi se ajustează doza
	Metilceluloză	2 g x 2/zi, apoi se ajustează doza
	Calciu policarbofil	1 g o dată pe zi până la de 4 ori pe zi
	Sirop de lactuloză	10–20 g x 2/zi
	Sorbitol 70%	15 mL x 2/zi
	Polietilen glicol 3350	17 g în 250 mL apă x 1/zi 24 mg x 2/zi
	Lubiproston (Amitiza)	30-60 mL x 1/zi
	Hidroxid de magneziu	30–60 mL qd
Durere abdominală	Relaxant al musculaturii netede	x 1-4/zi, înainte de masă
	Antidepresive triciclice	Se începe cu 25-50 mg înainte de culcare, apoi se ajustează doza
	Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei	Se începe cu doze mici, se crește doza dacă este necesar

[a] Disponibil numai în Statele Unite.
Sursă: Adaptat după G.F. Longstreth și colab.: *Gastroenterology* 130:1480, 2006.

îngrijiți în cabinetele de medicină primară și de multe ori nu solicită asistență medicală. Tratamentul implică, de obicei, educație, liniștire, precum și modificări ale dietei/stilului de viață. Un procent mai mic au simptome moderate, care sunt, de obicei, intermitente și se corelează cu alterarea fiziologiei intestinale, de exemplu, se înrăutățesc cu ingestia de alimente sau din cauza stresului și se ameliorează la defecare. Tratamentul include agenți farmacologici care acționează intestinal, precum antispasticele, antidiareicele, suplimentele de fibre și noii modulatori intestinali ai serotoninei (Tabelul 18-4). O mică parte dintre pacienții cu SCI au simptome severe și refractare, sunt de obicei îngrijiți în centrele specializate și au în mod frecvent dureri constante și dificultăți psihosociale (Fig. 18-1). Acest grup de pacienți este cel mai bine gestionat cu antidepresive și alte tratamente psihologice (Tabelul 18-4).

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 19

BOALA DIVERTICULARĂ ȘI AFECȚIUNILE ANORECTALE FRECVENTE

Susan L. Gearhart

BOALA DIVERTICULARĂ

Incidență și epidemiologie

În țările occidentale, diverticuloza colonului afectează aproape 50% dintre persoanele cu vârsta peste 60 de ani. Din fericire, doar 20% dintre pacienții cu diverticuloză dezvoltă boală simptomatică. Cu toate acestea, în Statele Unite ale Americii, boala diverticulară determină > 200 000 de spitalizări anual, reprezentând a cincea cea mai costisitoare tulburare gastrointestinală. Incidența bolii este în creștere, mai ales în rândul pacienților tineri. Vârsta medie de prezentare a bolii este de 59 de ani. Deși prevalența în rândul femeilor și al bărbaților este similară, la bărbați debutul se produce la o vârstă mai tânără. Diverticuloza este rară în țările subdezvoltate, unde dieta include mai multe fibre. Cu toate acestea, la scurt timp după migrația în Statele Unite, imigranții vor dezvolta boala diverticulară în același ritm ca și nativii americani.

Anatomie și fiziopatologie

În intestin apar două tipuri de diverticuli: adevărați și falși (sau pseudodiverticuli). Un diverticul adevărat este o hernie în sac a întregului perete intestinal, în timp ce un pseudodiverticul presupune doar protruzia mucoasei prin musculara proprie a colonului (Fig. 19-1). Tipul de diverticul care afectează colonul este pseudodiverticulul. Protruzia are loc în punctul în care artera, sau *vasa recti*, pătrunde prin musculara proprie, rezultând o întrerupere a integrității peretelui colonului. Diverticulii afectează de obicei colonul sigmoid; doar 5% dintre pacienți prezintă diverticuli pe întreg colonul. Această restricție anatomică poate fi rezultatul zonelor de înaltă presiune relativă din colonul sigmoid. Astfel, contracțiile de amplitudine mai mare combinate cu materii fecale tari, cu un conținut bogat de grăsimi din lumenul sigmoidului determină apariția acestor diverticuli. *Diverticulita* este inflamația unui diverticul. Cauza nu este bine înțeleasă,

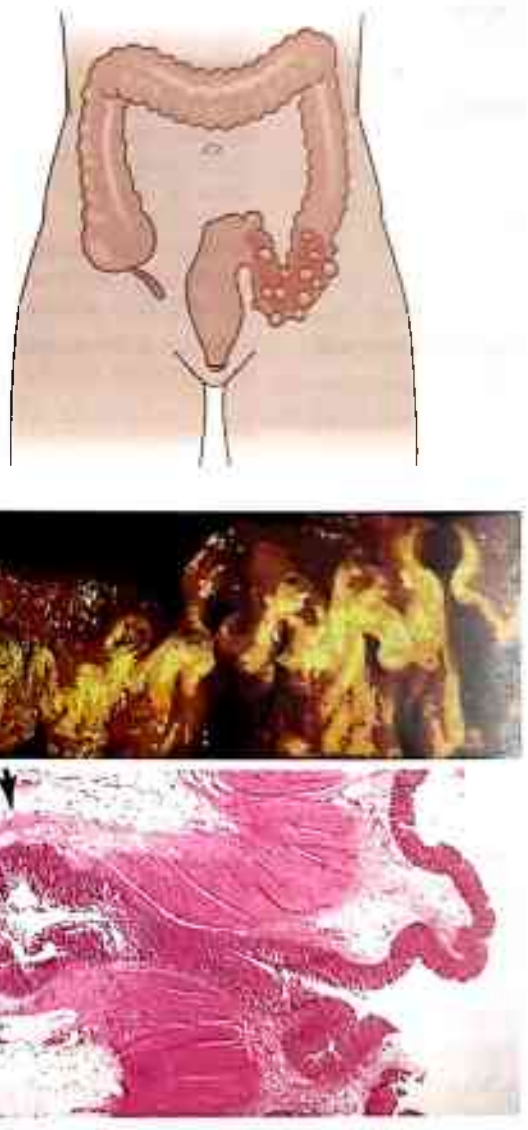


FIGURA 19-1
Vedere macroscopică și microscopică a bolii diverticulare sigmoidiene. Săgețile arată un diverticul inflamat cu peretele diverticular format doar din mucoasă.

Scanned with OKEN Scanner

fiind, probabil, multifactorială. Teoria principală este retenția de material granulat în interiorul sacului diverticular și formarea unui fecalit. Prin urmare, *vasa recti* suferă comprimare sau erodare, ceea ce duce la perforație sau hemoragie.

Manifestările clinice, evaluarea și tratamentul hemoragiei diverticulare

Hemoragia la nivelul unui diverticul colonic este cea mai frecventă cauză de hematochezie la pacienții > 60 de ani, dar numai 20% dintre pacienții cu diverticuloză vor avea hemoragii gastrointestinale. Pacienții cu risc crescut de sângerare sunt hipertensivi, au ateroscleroză și folosesc în mod regulat antiinflamatoare nesteroidiene. Cele mai multe sângerări sunt autolimitante și se opresc spontan cu repausul intestinal. Riscul de resângerare în cursul vieții este de 25%.

Pentru localizarea sângerării diverticulare se efectuează colonoscopie, care poate fi atât diagnostică, dar și terapeutică în managementul hemoragiilor diverticulare ușoare până la moderate. Dacă pacientul este stabil, sângerarea masivă este cel mai bine gestionată prin angiografie. Angiografia mezenterică poate identifica locul de sângerare și poate bloca cu succes vasul sângerând cu o bobină în 80% din cazuri. Pacientul poate fi apoi urmărit îndeaproape prin colonoscopii repetate, dacă este necesar, căutându-se dovezi ale ischemiei colonice. Alternativ, poate fi realizată o rezecție segmentară a colonului pentru a elimina riscul ulterior de sângerare. Acest lucru poate fi avantajos la pacienții în tratament cronic cu anticoagulante. Cu toate acestea, cu tehnicile noi de embolizare selectivă cu bobină, rata de ischemie colonică este < 10% și riscul de resângerare acută este < 25%. Rezultatele pe termen lung (40 de luni) indică faptul că mai mult de 50% dintre pacienții cu sângerări diverticulare acute au urmat un tratament definitiv prin angiografie selectivă.

Ca o altă alternativă, o perfuzie selectivă cu vasopresină poate fi administrată pentru a opri hemoragia, deși acest lucru a fost asociat cu complicații semnificative, inclusiv infarctul miocardic și ischemia intestinală. Mai mult decât atât, resângerarea apare la 50% dintre pacienți de îndată ce perfuzia este oprită. Studiile de localizare arată că sângerarea care apare ca urmare a diverticulozei colonului este mai frecvent observată în colonul drept. Din acest motiv, pacienții cu sângerare presupusă de la boala diverticulară care necesită intervenție chirurgicală urgentă, fără a avea stabilită localizarea, ar trebui să fie supuși unei colectomii abdominale totale. Dacă pacientul este instabil sau a avut o hemoragie de 6-unități în 24 de ore, se recomandă intervenția chirurgicală. La pacienții fără comorbidități severe, rezecția chirurgicală poate fi efectuată cu anastomoză primară. O rată mai mare a pierderilor prin anastomoză a fost raportată la pacienții care au primit > 10 unități de sânge.

Manifestările clinice, evaluarea și stadializarea diverticulitei

Diverticulita acută necomplicată se prezintă caracteristic cu febră, anorexie, dureri abdominale în flancul stâng și constipație puternică (Tabelul 19-1). În < 25% dintre cazuri, pacienții se pot prezenta cu peritonită generalizată care indică prezența perforației unui diverticul. În cazul în care s-a format un abces pericolonic, pacientul poate prezenta distensie abdominală și semne de peritonită localizată. Investigațiile de laborator vor arăta leucocitoză. Rareori, se poate evidenția la radiografia abdominală simplă un nivel hidroaeric în flancul stâng. Acesta este un diverticul gigantic de colon sigmoid, care se tratează prin rezecție pentru a evita perforare iminentă.

TABEL 19-1

MANIFESTĂRILE CLINICE ALE BOLII DIVERTICULARE

Boala diverticulară necomplicată – 75%
Dureri abdominale
Febră
Leucocitoză
Anorexie / constipație puternică
Boala diverticulară complicată – 25%
Abces 16%
Perforație 10%
Strictură 5%
Fistulă 2%

CT reprezintă cea mai eficientă metodă pentru diagnosticarea diverticulitei, evidențiindu-se: diverticuli în sigmoid, îngroșarea peretelui colonic > 4 mm și inflamație în grăsimea pericolică ± colectarea de substanță de contrast sau de lichid. La 16% dintre pacienți, poate fi prezent un abces abdominal. Simptomele sindromului de colon iritabil (SCI) sunt asemănătoare cu cele ale diverticulitei. Prin urmare, diverticulita suspectată care nu îndeplinește criteriile CT sau nu este asociată cu leucocitoză sau febră nu este boală diverticulară. Alte afecțiuni care pot mima boala diverticulară includ chistul ovarian, endometrioza, apendicita acută și boala inflamatorie pelviană.

Clisma cu bariu sau colonoscopia nu trebuie efectuate în cazurile acute din cauza riscului mare de perforație colonică asociată cu insuflarea sau inserția sub presiune a substanței de contrast pe bază de bariu. Un neoplasm sigmoidian poate masca boala diverticulară. Prin urmare, colonoscopia ar trebui efectuată la circa 6 săptămâni după un atac al bolii diverticulare.

Boala diverticulară complicată este definită ca boală diverticulară asociată cu abces sau perforație și mai puțin frecvent cu o fistulă (Tabelul 19-1). Boala diverticulară perforată este stadializată cu ajutorul sistemului de clasificare Hinchey (Fig. 19-2). Acest sistem de stadializare a fost dezvoltat pentru a prezice rezultatele tratamentului chirurgical al bolii diverticulare complicate. În boala diverticulară complicată cu formarea fistulei, localizările frecvente includ fistule cutanate, vaginale sau veziculare. Aceste afecțiuni se manifestă prin pasajul materiilor fecale prin piele sau vagin sau prezența aerului în tractul urinar (pneumaturie). Fistulele

Scanned with OKEN Scanner

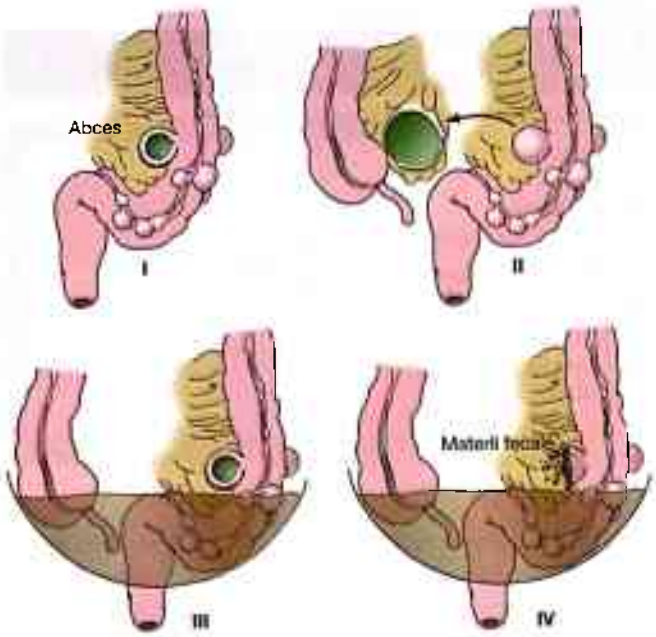


FIGURA 19-2
Clasificarea Hinchey a diverticulitei. Stadiul I: diverticulită perforată cu abces paracolic închis. Stadiul II: diverticulită perforată care s-a închis spontan cu formarea de abces la distanță. Stadiul III: diverticulită perforată necomunicantă cu peritonită cu fecale (gâtul diverticulului este închis și, prin urmare, substanța de contrast nu se va elimina liberă pe imaginile radiografice). Stadiul IV: perforarea și comunicarea liberă cu peritoneul, care determină peritonită fecaloidă.

colo-vaginale sunt mai frecvente la femeile care au suferit o histerectomie.

TRATAMENT Boala diverticulară

TRATAMENT MEDICAL Boala diverticulară asimptomatică descoperită prin teste imagistice sau la momentul colonoscopiei este cel mai bine tratată prin modificări ale dietei. Pacienții trebuie instruiți să mănânce o dietă îmbogățită cu fibre care să includă 30 g de fibre în fiecare zi. Suplimentele cu fibre precum Metamucil, Fibrecon sau Citrucel sunt utile. Incidența bolii diverticulare complicate pare să fie crescută la pacienții care fumează. Prin urmare, pacienții trebuie să fie încurajați să se abțină de la fumat. Recomandarea istorică de a evita consumul de nuci nu are suport științific.

Boala diverticulară necomplicată simptomatică, cu confirmarea inflamației și a infecției colonice, ar trebui tratată inițial cu antibiotice și repaus digestiv. Aproape 75% dintre pacienții spitalizați pentru diverticulită acută vor răspunde la tratament nechirurgical cu un regim antimicrobian adecvat. Actuala terapie antimicrobiană recomandată este trimetoprim/sulfametoxazol sau ciprofloxacin și metronidazol care vizează bacilii Gram-negativi aerobi și bacteriile anaerobe. Din păcate, acești agenți nu acoperă enterococii și este recomandată adăugarea de ampicilină la acest regim pentru cei care nu răspund la tratament. Alternativ, terapia cu un singur agent precum o penicilină de a treia generație, cum ar fi piperacilină i.v. sau penicilină/acid clavulanic p.o., poate fi utilă. Durata terapiei cu antibiotice este de 7-10 zile. Pacienții ar trebui să rămână pe o dietă limitată până când durerea dispare.

Pentru tratamentul medical pe termen lung al bolii diverticulare necomplicate, rifaximina (un antibiotic cu spectru larg slab absorbit), comparativ cu fibrele singure, este asociată cu 30% mai puțin frecvente simptome recurente ale bolii diverticulare necomplicate. Mai mult, utilizarea de probiotice a arătat o scădere a incidenței recidivelor. Datele din culturile de la pacienții tratați cu probiotice au arătat o scădere a numărului de specii de *Clostridium* și o creștere a tulpinilor de *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*.

TRATAMENT CHIRURGICAL Factorii de risc preoperator ce influențează ratele de mortalitate postoperatorie includ clasele statusului fizic ale Societății Americane de Anestezie (ASA) (**Tabel 19-2**) și insuficiența preexistentă de organ. La pacienții cu risc scăzut (ASA P1 și P2), terapia chirurgicală se recomandă celor care nu își revin rapid sub tratament medicamentos. Pentru boala diverticulară necomplicată, studiile arată că tratamentul medical poate fi continuat după două atacuri fără o creștere a riscului de perforare, care ar necesita o colostomie. Cu toate acestea, pacienții cu terapie imunosupresoare, cu insuficiență renală cronică sau cu o boală vasculară de colagen au un risc de cinci ori mai mare de perforare în timpul atacurilor recurente. Terapia chirurgicală este indicată la toți pacienții cu risc chirurgical scăzut care au boală diverticulară complicată.

Obiectivele tratamentului chirurgical al bolii diverticulare includ controlul sepsisului, eliminarea complicațiilor

TABEL 19-2

SISTEMUL DE CLASIFICARE AL STATUSULUI FIZIC AL SOCIETĂȚII AMERICANE DE ANESTEZIE	
P1	Pacient sănătos, normal
P2	Pacient cu boală sistemică ușoară
P3	Pacient cu boală sistemică severă
P4	Pacient cu boală sistemică severă care este o amenințare permanentă pentru viață
P5	Pacient muribund care nu este de așteptat să supraviețuiască fără operație
P6	Pacient declarat în moarte cerebrală, ale cărui organe sunt recoltate pentru donare

Scanned with OKEN Scanner

precum fistula sau obstrucția, eliminarea segmentului de colon afectat și restabilirea continuității intestinale. Aceste obiective trebuie obținute odată cu minimizarea ratei morbidității, a duratei de spitalizare și a costului, precum și cu maximizarea ratei de supraviețuire și a calității vieții. În **Tabelul 19-3** sunt prezentate intervențiile chirurgicale cele mai frecvent indicate pe baza clasificării Hinchey și a ratelor prezise de morbiditate și mortalitate. Obiectivele chirurgicale includ eliminarea sigmoidului afectat până la joncțiunea rectosigmoidiană. Nerespectarea acestui lucru poate duce la recurența bolii. Actualele opțiuni pentru boala diverticulară necomplicată includ o rezecție clasică a sigmoidului sau o rezecție sigmoidiană laparoscopică. Beneficiile rezecției laparoscopice față de tehnicile chirurgicale clasice includ externarea mai rapidă (cu cel puțin o zi), utilizarea mai scăzută a narcoticelor, complicații postoperatorii mai puține și o revenire mai rapidă la locul de muncă.

Opțiunile pentru tratamentul chirurgical al bolii diverticulare complicate (Fig. 19-3) includ următoarele: (1) deviere proximală a fluxului de fecale cu ileostomie sau colostomie și sutura lamboului epiploonic cu drenaj, (2) rezecția cu colostomie și fistulă mucoasă sau închiderea intestinului distal cu formarea sacului Hartmann, (3) rezecție cu anastomoză (coloproctostomie) sau (4) rezecție cu anastomoză și deviație (coloproctostomie cu ileostomie sau colostomie). Tehnicile laparoscopice au fost folosite pentru boala diverticulară complicată; totuși, au fost raportate rate mai mari de conversie la tehnicile clasice.

TABEL 19-3

REZULTATELE DUPĂ TERAPIA CHIRURGICALĂ PENTRU BOALA DIVERTICULARĂ COMPLICATĂ

STADIALIZAREA HINCHEY	PROCEDURA CHIRURGICALĂ	RATA DE PIERDERE ANASTOMOTICĂ, %	RATA MORBIDITĂȚII TOTALE, %
I	Rezecție cu anastomoză primară fără stomă derivativă	3,8	22
II	Rezecție cu anastomoză primară +/- derivație	3,8	30
III	Procedura Hartmann vs colostomie derivativă și grefă din epiploon	—	0 vs 6 mortalitate
IV	Procedura Hartmann vs colostomie și grefă din epiploon	—	0 vs 2 mortalitate

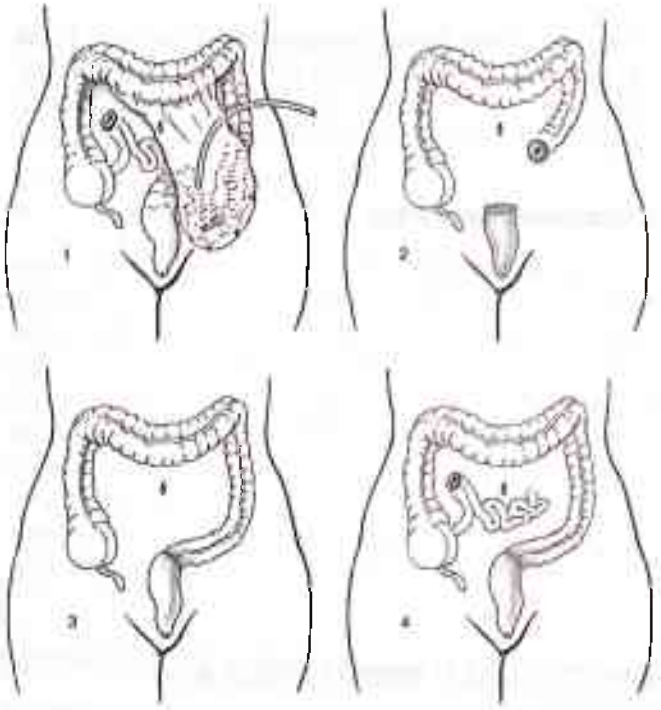


FIGURA 19-3
Metode de tratament chirurgical al bolii diverticulare complicate. ***(1)*** Drenaj, grefă omenatală și derivație proximală. ***(2)*** Procedura Hartmann. ***(3)*** Rezecție sigmoidiană cu coloproctostomie. ***(4)*** Rezecție sigmoidiană cu coloproctostomie și derivație proximală.

Pacienții în stadii Hinchey I și II sunt tratați prin drenaj percutanat urmat de rezecție cu anastomoză după aproximativ 6 săptămâni. Drenajul percutanat este recomandat pentru abcesele ≥ 5 cm, cu un perete bine definit care este accesibil. Abcesele paracolice < 5 cm se pot rezolva numai cu antibiotice. Contraindicațiile drenajului percutanat sunt: absența unei căi de acces percutanat, pneumoperitoneul și peritonita cu fecale. Intervențiile chirurgicale de urgență se realizează în cazul în care pacienții dezvoltă peritonită generalizată, iar cei mai mulți vor necesita efectuarea procedurii Hartmann. În anumite cazuri, terapia nechirurgicală poate fi luată în considerare. Într-un studiu nerandomizat, managementul nechirurgical al abceselor paracolice izolate (Hinchey stadiul I) a fost asociat cu o rată de recurență de doar 20% la 2 ani. Mai mult de 80% dintre pacienții cu abcese la distanță (stadiul II Hinchey) necesită rezecție chirurgicală pentru simptomele recurente.

În boala de stadiul III Hinchey se recomandă procedura Hartmann sau anastomoză primară și deviație proximală. Dacă pacientul are comorbidități semnificative, ceea ce face riscantă intervenția chirurgicală, se recomandă o procedură limitată ce presupune lavajul peritoneal intraoperator, lambou de epiploon peste sutura perforației și deviația proximală a fluxului de fecale, fie

Scanned with OKEN Scanner

cu o ileostomie, fie cu o colostomie transversală. Nu se practică nicio anastomoză de niciun tip în boala de stadiul IV Hinchey. O abordare limitată a acestor pacienți este asociată cu o rată a mortalității scăzută.

Simptome recurente

Simptomele abdominale recurente după rezecția chirurgicală pentru boala diverticulară apar la 10% dintre pacienți. Boala diverticulară recurentă apare la pacienți după rezecția chirurgicală inadecvată. Un segment afectat nerezecat de colon rectosigmoid este asociat cu o incidență de două ori mai mare a recidivelor. SCI poate provoca, de asemenea, reapariția simptomelor inițiale. Pacienții care au suferit rezecția chirurgicală pentru o diverticulită presupusă și pentru simptome de crampe abdominale și scaune moi neregulate în concordanță cu SCI au rezultate funcționale slabe.

AFECȚIUNILE FRECVENTE ALE RECTULUI

PROLAPSUL RECTAL (PROCIDENȚA RECTALĂ)

Incidență și epidemiologie

Prolapsul rectal este de șase ori mai frecvent la femei decât la bărbați. Incidența prolapsului rectal are un maxim la femei cu vârsta > 60 de ani. Femeile cu prolaps rectal au o incidență mai mare a afecțiunilor asociate planșeului pelvian, inclusiv incontinența urinară, rectocelul, cistocelul și enterocelul. Aproximativ 20% dintre copiii cu prolaps rectal au fibroză chistică. Toți copiii care prezintă prolaps ar trebui să fie supuși unui test al sudorii. Asocieri mai puțin frecvente includ sindromul Ehlers-Danlos, sindromul ulcerului rectal solitar, hipotiroidismul congenital și boala Hirschsprung.

Anatomie și fiziopatologie

Prolapsul rectal (procidența rectală) este o protruzie circumferențială, cu toată grosimea peretelui rectal prin orificiul anal. Aceasta este adesea asociată cu un colon sigmoid redundant, laxitate pelviană și un sept rectovaginal profund (sacul lui Douglas). Inițial, prolapsul rectal a fost considerat rezultatul unei invaginații rectale interne timpurii, care apare în partea superioară până la mijlocul rectului. Acest lucru a fost considerat a fi primul pas dintr-o progresie inevitabilă spre un prolaps extern cu toată grosimea peretelui. Totuși, numai 1 din 38 de pacienți cu prolaps intern urmăriți > 5 ani dezvoltă prolaps total. Alții au sugerat că prolapsul total este rezultatul deteriorării aportului nervos la nivelul mușchilor planșeului pelvian sau a nervilor pudendali (rușinoși) din cauza întinderile repetate în forțarea de defecație. Deteriorarea nervilor rușinoși ar slăbi mușchii planșeului pelvian, inclusiv mușchii sfincterului anal extern. Leziunea bilaterală a nervilor rușinoși este mai semnificativ asociată cu prolapsul și incontinența decât leziunea unilaterală.

Manifestări clinice și evaluare

În prolapsul extern, majoritatea acuzelor pacienților includ o formațiune anală, sângerare rectală și o igienă perianală deficitară. Prolapsul rectal apare de obicei după defecare și se reduce spontan sau necesită ca pacientul să-l reducă manual. Constipația apare la aproximativ 30-67% dintre pacienții cu prolaps rectal. Diferite grade de incontinență fecală apar la 50-70% dintre pacienți. Pacienții cu prolaps rectal intern vor prezenta simptome atât de constipație, cât și de incontinență. Alte constatări asociate includ obstrucție la evacuare (anismus) la 30% dintre cazuri, inerția colonului la 10% și sindromul ulcerului solitar rectal la 12%.

Evaluarea din cabinet este cel mai bine realizată după ce pacientului i-a fost administrată o clismă, care permite prolapsului să iasă. Ar trebui să se facă o distincție clară între prolapsul rectal complet și prolapsul izolat al mucoasei asociat cu boala hemoroidală (Fig. 19-4). Prolapsul mucoasei este recunoscut mai degrabă prin șanțurile radiale decât prin faldurile circulare din jurul anusului și este cauzat de creșterea laxității țesutului conjunctiv dintre submucoasă și musculatura subiacentă a canalului anal. Evaluarea prolapsului ar trebui să includă cistoproctografie și colonoscopie. Aceste examene evaluează pentru afecțiunile planșeului pelvian și exclud o malignitate sau un polip ca punct de plecare pentru prolaps. Dacă prolapsul rectal este asociat cu constipația cronică, pacientul ar trebui să fie supus unei proctograme de defecare și unui studiu Sitzmark. Acest lucru va evalua prezența unui anismus sau a inerției colonului. Anismusul este rezultatul încercării de a defeca împotriva unui planșeu pelvian închis și este, de asemenea, cunoscut sub numele de *sindromul relaxării insuficiente a puborectalilor*. Acest lucru poate fi văzut atunci când îndreptarea rectului nu reușește să apară pe fluoroscopie în timp ce pacientul încearcă defecarea. În inerția colonului, un studiu Sitzmark va demonstra o retenție de > 20% din markeri pe radiografia abdominală, la 5 zile după înghițire. Pentru pacienții cu incontinență fecală, ecografia endoanală și evaluarea manometrică, inclusiv testarea nervilor rușinoși și a mușchilor sfincterului anal, pot fi efectuate înainte de intervenția chirurgicală pentru prolaps (vezi „Incontinența fecală" mai jos).

TRATAMENT Prolaps rectal

Abordarea medicală pentru prolapsul rectal este limitată și include laxative de volum și suplimentarea cu fibre pentru a ușura procesul de evacuare. Corecția chirurgicală a prolapsului rectal este principalul tratament. Sunt luate în considerare două abordări: transabdominală și transperineală. Abordările transabdominale au fost asociate cu rate de recurență mai mici, dar la unii pacienți

Scanned with OKEN Scanner

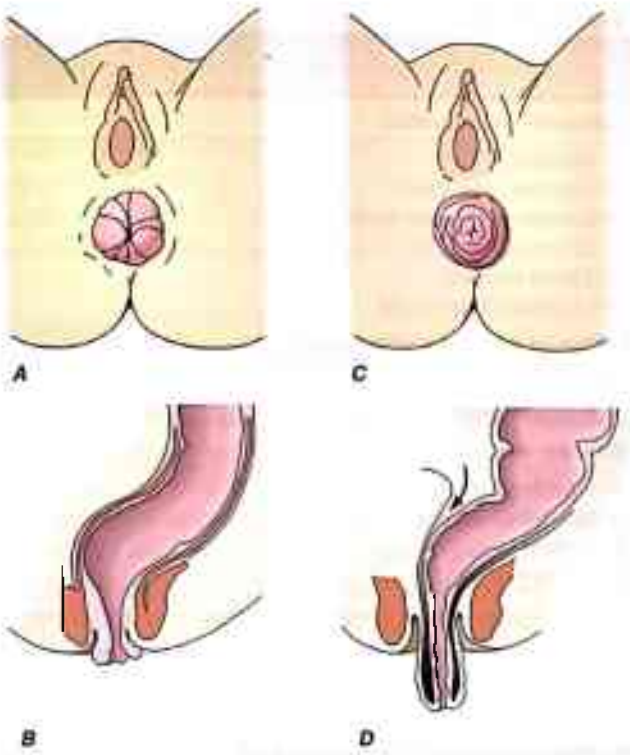


FIGURA 19-4
Gradele de prolaps rectal. Doar prolaps al mucoasei (***A, B,*** vedere sagitală). Prolaps complet asociat cu rectosigmoid redundant și sac Douglas profund (***C, D,*** vedere sagitală).

cu importante comorbidități se obțin rezultate mai bune prin abordarea transperineală.

Abordările transperineale includ proctectomia transanală (procedura Altmeier), proctectomia mucosală (procedură Delorme) sau plasarea unui fir Tirsch în jurul anusului. Scopul abordării transperineale este de a elimina colonul rectosigmoid redundant. Abordările transabdominale frecvente includ sutura presacrală sau rectopexia cu plasă (Ripstein) cu (Frykman-Goldberg) sau fără rezecția sigmoidului redundant. Procedurile transabdominale pot fi efectuate eficient prin tehnici laparoscopice fără o incidență crescută a recurențelor. Scopul abordării transabdominale este de a restabili anatomia normală prin eliminarea intestinului redundant și reatașarea țesutul de susținere al rectului la fascia presacrală. Alternativa finală este proctectomia abdominală cu colostomie sigmoidiană. În general, rezecția colonului este rezervată pentru pacienții cu constipație și obstrucție de evacuare. Dacă inerția colonului este prezentă, definită de o istorie de constipație și un studiu Sitzmark pozitiv, o colectomie subtotală cu anastomoză ileosigmoidiană sau rectală poate fi necesară la momentul rectopexiei.

În trecut, prezența prolapsului rectal intern, identificat prin studii imagistice, a fost considerată o afecțiune nechirurgicală și se recomanda un biofeedback. Cu toate acestea, doar o treime dintre pacienți au avut o rezolvare de succes a simptomelor prin biofeedback. Două proceduri chirurgicale s-au dovedit a fi mai eficiente decât biofeedback-ul. Procedeul STARR (rezecția rectală transanală cu staplerul) (Fig. 19-5) este realizată prin anus la pacienții cu prolaps intern. Un stapler circular este introdus prin anus; prolapsul intern este identificat și ligaturat. Rectopexia ventrală laparoscopică (LVR) (Fig. 19-6) este realizată prin crearea unei deschideri în peritoneu, pe partea stângă a rectosigmoidului, și trecerea acestei deschideri în jos și anterior pe rect în sacul Douglas. Nu se realizează mobilizare rectală, evitându-se astfel orice lezare a fibrelor nervoase autonome. Plasa este fixată de porțiunea anterioară și laterală a rectului, de fornixul vaginal și promontoriul sacral, permițând închiderea septului rectovaginal și corectarea prolapsului intern. În ambele proceduri, recurența la un an a fost scăzută (< 10%) și simptomele s-au ameliorat la peste 75% dintre pacienți.

INCONTINENȚA FECALĂ

Incidență și epidemiologie

Incontinența fecală reprezintă eliminarea involuntară de materii fecale > 10 mL pentru cel puțin o lună. Prevalența incontinenței fecale în Statele Unite este 0,5–11%. Majoritatea pacienților sunt femei. O incidență mai mare a incontinenței este observată în rândul femeilor multipare. O jumătate dintre pacienții cu incontinență fecală suferă, de asemenea, de incontinență urinară. Majoritatea cazurilor de incontinență sunt consecința unei leziuni obstetricale a planșeului pelvian produsă fie în timpul sarcinii, fie în timpul nașterii.Un defect al sfincterului anatomic poate

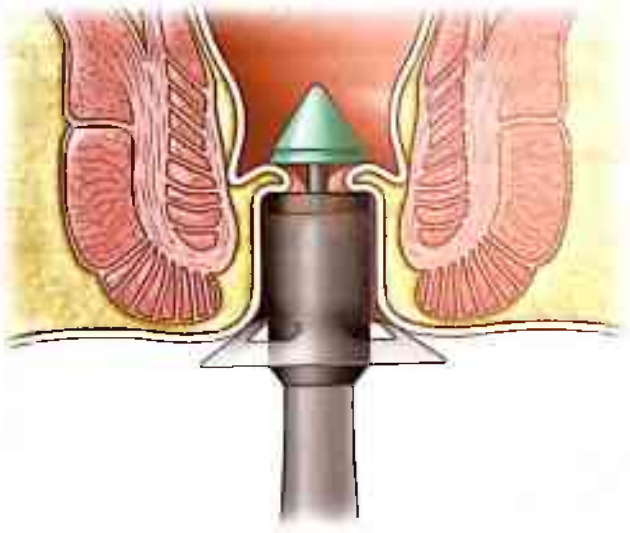


FIGURA 19-5
Rezecția rectală transanală cu staplerul. Schema plasării staplerului circular.

Scanned with OKEN Scanner

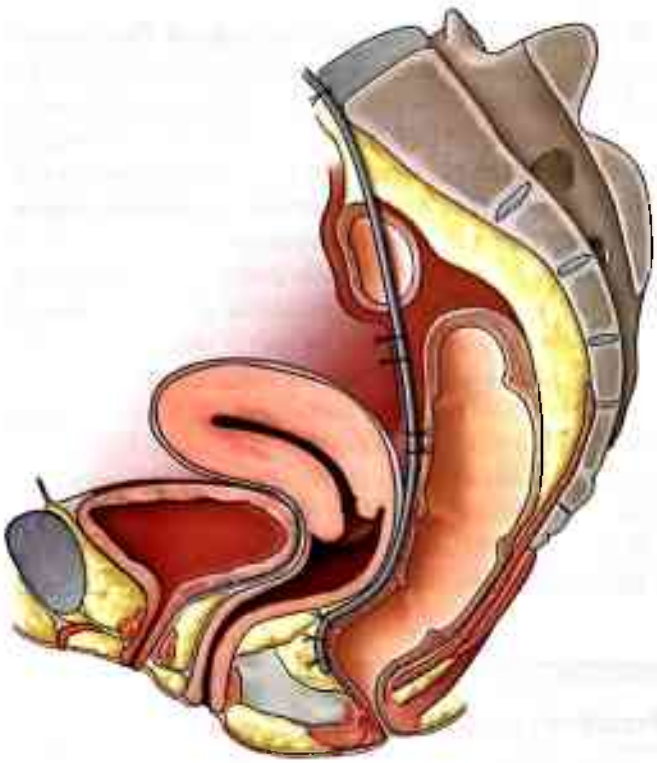


FIGURA 19-6
Rectopexie ventrală laparoscopică (LVR). Pentru a reduce prolapsul intern și a închide orice defect septal rectovaginal, sacul Douglas este deschis și plasa este fixată anterolateral de rect, de fornixul vaginal și sacru. (După D'Hoore și colab.: *Br J Surg* 91: 1500, 2004.)

apărea la 32% dintre femei, după naștere, indiferent de leziunile vizibile ale perineului. Factorii de risc de la momentul nașterii includ travaliul prelungit, utilizarea forcepsului și necesitatea unei episiotomii. Afecțiunile medicale cunoscute să contribuie la dezvoltarea incontinenței fecale sunt enumerate în **Tabelul 19-4**.

Anatomie și fiziopatologie

Complexul sfincterian anal este format din sfincterul anal intern și cel extern. Sfincterul intern este musculatură netedă și o continuare a fibrelor circulare ale peretelui rectal. Este inervat de plexul mienteric intestinal și, prin urmare, nu este sub control voluntar. Sfincterul anal extern este format în continuarea mușchilor ridicători anali și se află sub controlul voluntar. Nervii rușinoși asigură inervația motorie a sfincterului anal extern. Leziunile obstetricale pot duce la ruperea fibrelor musculare anterioare în momentul nașterii. Acest lucru determină un defect anterior evident la ecografia endoanală. Leziunea poate fi, de asemenea, rezultatul întinderii nervilor pudendali. Cele mai multe paciente prezintă incontinență fecală după o leziune obstetricală la mai mulți ani de la nașterea ultimului lor copil.

TABEL 19-4

AFECȚIUNILE MEDICALE CARE CONTRIBUIE LA SIMPTOMELE DE INCONTINENȚĂ FECALĂ

Tulburări neurologice
• Demență
• Tumoră cerebrală
• Accident vascular cerebral
• Scleroză multiplă
• Tabes dorsalis
• Leziunile cozii de cal
Tulburări musculo-scheletice
• Miastenia gravis
• Miopatii, distrofie musculară
Diverse
• Hipotiroidism
• Sindromul de colon iritabil
• Sedare
• Diaree severă

Manifestări clinice și evaluare

Pacienții pot suferi de diferite grade de incontinență fecală. Incontinența minoră include incontinența pentru flatulență și, ocazional, pentru scaunul lichid. Incontinența majoră este incapacitatea de a controla scaunele solide. Ca urmare a incontinenței fecale, pacienții au o igienă perianală precară. Dincolo de problemele imediate asociate cu incontinența fecală, acești pacienți sunt adesea retrași și suferă de depresie. Din acest motiv, măsurile asupra calității vieții au devenit o componentă importantă în evaluarea pacienților cu incontinență fecală.

Evaluarea incontinenței fecale trebuie să includă o anamneză completă și un examen fizic minuțios, manometrie anală, latența motorie terminală a nervului pudendal (PNTML) și econografie endoanală. Din păcate, toate aceste investigații sunt dependente de utilizator. Centrele care oferă îngrijiri pentru pacienții cu incontinență fecală trebuie să aibă un laborator de fiziologie anorectală care utilizează metode standardizate de evaluare a fiziologiei anorectale. Manometria anală măsoară presiunile în repaus și în timpul contracției din canalul anal cu ajutorul unui cateter intraluminal perfuzat cu apă. Studiile nervului rușinos evaluează funcția nervilor care inervează canalul anal cu ajutorul unui electrod plasat în canalul anal. Leziunile de întindere ale acestor nervi vor avea ca rezultat un răspuns întârziat al mușchiului sfincterian la un stimul, indicând o latență prelungită. În cele din urmă, ecografia va evalua amploarea leziunii la nivelul mușchilor sfincterului înainte de reparația chirurgicală. Numai PNTML a fost demonstrată, în mod constant, că poate prezice evoluția după intervenția chirurgicală.

Rareori există doar o afecțiune a planșeului pelvian. Majoritatea pacienților cu incontinență fecală vor avea un

Scanned with OKEN Scanner

grad de incontinență urinară. În mod similar, incontinența fecală este o parte dintr-un spectru de prolaps al organelor pelvine. Din acest motiv, pacienții pot prezenta simptome de obstrucție a defecației, precum și de incontinență fecală. O evaluare atentă, inclusiv o cinedefecografie, trebuie efectuată pentru a căuta alte defecte asociate. Repararea chirurgicală a incontinenței fără o atenție acordată altor defecte asociate poate reduce succesul intervenției.

TRATAMENT **Incontinența fecală**

„Standardul de aur" pentru tratamentul incontinenței fecale cu defect izolat al sfincterului este sfincteroplastia. Mușchiul sfincterului anal extern și țesutul cicatricial, precum și orice mușchi identificabili ai sfincterului intern sunt disecați de țesutul adipos și conjunctiv și apoi este realizată o reparație cu suprapunere în încercarea de a reconstrui inelul muscular și de a-i restabili funcția. Alte abordări noi includ terapia prin radiofrecvență pentru canalul anal pentru a ajuta la dezvoltarea fibrelor de colagen și la furnizarea de rezistență la tracțiune a mușchilor sfincterului. Stimularea nervului sacral și sfincterul intestinal artificial sunt ambele adaptări ale procedurilor elaborate pentru gestionarea incontinenței urinare. Stimularea nervului sacral este ideală pentru pacienții cu sfincter anal intact, dar cu tonus scăzut. Un stimulator temporar al nervului este plasat pe al treilea nerv sacral. Dacă există o îmbunătățire a simptomelor de cel puțin 50%, un stimulator nervos permanent este plasat sub piele. Sfincterul artificial intestinal este un aparat cu o manșetă și un rezervor care permite umflarea manuală a manșetei plasate în jurul anusului, crecând tonusul anal. Acest lucru permite pacientului să închidă manual canalul anal până când defecația este necesară.

Rezultatele pe termen lung ale sfincteroplastiei prezintă o rată de eșec de 50% în decurs de 5 ani. Rezultate mai slabe au fost observate la pacienții cu PNTML prelungită. Rezultate pe termen lung pentru stimularea sacrală au fost promițătoare; cu toate acestea, indicațiile pentru această procedură sunt în prezent limitate în Statele Unite ale Americii. Din păcate, sfincterul artificial intestinal a fost asociat cu o rată de infecție de 30%.

BOALA HEMOROIDALĂ

Incidență și epidemiologie

Hemoroizii simptomatici afectează peste un milion de persoane din țările occidentale anual. Prevalența bolii hemoroidale nu este selectivă pentru vârstă sau sex. Cu toate acestea, vârsta este cunoscută a avea un efect nociv asupra canalului anal. Prevalența bolii hemoroidale este mai scăzută în țările subdezvoltate. Dieta tipică, bogată în grăsimi și cu puține fibre, din lumea vestică este asociată cu constipația și dezvoltarea de hemoroizi simptomatici.

Anatomie și fiziopatologie

Benzile hemoroidale sunt o parte normală a canalului anal. Structurile vasculare conținute în aceste țesuturi ajută la continență prin prevenirea deteriorării mușchiului sfincterului. Trei complexe hemoroidale principale traversează canalul anal – stâng lateral, anterior drept și posterior drept. Angorjarea și retenția duce la prolapsul acestui țesut în canalul anal. În timp, sistemul anatomic de suport al complexului hemoroidal slăbește, expunând acest țesut la exteriorul canalului anal unde este susceptibil de leziune. Hemoroizii sunt de obicei clasificați ca interni sau externi. Deși nu există benzi externe mici, clasificarea standard a bolii hemoroidale se bazează pe progresia bolii de la locația lor normală internă la poziția externă de prolaps (Tabelul 19-5).

Manifestări clinice și evaluare

De obicei, pacienții se prezintă la medic din două motive: sângerare și protruzie. Durerea este rară în comparație cu fisura și, dacă este prezentă, este descrisă ca o durere surdă dată de congestia țesutului hemoroidal. Durerea severă poate indica un hemoroid trombozat. Sângerarea hemoroidală este descrisă ca prezența de sânge roșu aprins văzut fie în toaletă, fie pe hârtia igienică. Ocazional, pacienții pot prezenta sângerare semnificativă, care poate determina anemie; cu toate acestea, prezența unui neoplasm de colon trebuie exclusă. Pacienții cu o formațiune protruzivă se plâng de incapacitatea de a menține igiena perianală și sunt adesea preocupați de prezența unui neoplasm.

Diagnosticul bolii hemoroidale se face la examenul fizic. Se realizează inspecția regiunii perianale pentru evidențierea trombozei sau a excoriațiilor, urmată de o examinare atentă digitală. Anoscopia este realizată acordând o atenție deosebită poziției cunoscute a bolii hemoroidale. Pacientul este rugat să se forțeze. În cazul în care acest lucru este dificil pentru pacient, manevra poate fi efectuată în timp ce se stă pe o toaletă. Medicul este anunțat atunci când țesutul protruzează. Este important să se diferențieze aspectul circumferențial al unui prolaps rectal pe întreaga grosime de natura radială a hemoroizilor prolabați (vezi „Prolapsul rectal"). Stadiul și localizarea complexelor hemoroidale sunt definite.

TRATAMENT **Boala hemoroidală**

Tratamentul pentru hemoroizii care sângerează se bazează pe stadiul bolii (Tabelul 19-5). La toți pacienții cu sângerare, trebuie să fie luată în considerare posibilitatea altor cauze. La pacienții tineri, fără antecedente heredocolaterale de cancer colorectal, mai întâi este tratată boala hemoroidală și, dacă sângerarea continuă, se face colonoscopie. În cazul pacienților vârstnici care nu au fost testați pentru cancerul colorectal, se recomandă colonoscopia sau sigmoidoscopia flexibilă.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 19-5

STADIALIZAREA ŞI TRATAMENTUL HEMOROIZILOR

STADIU	DESCRIEREA CLASIFICĂRII	TRATAMENT
I	Mărire cu sângerare	Suplimentare cu fibre Supozitoare cu cortizon Scleroterapie
II	Protruzie cu reducere spontană	Suplimentare de fibre Supozitoare cu cortizon
III	Protruzie care necesită reducere manuală	Suplimentare cu fibre Supozitoare cu cortizon Hemoroidectomie cu bandare chirurgicală (cu stapler sau tradiţională)
IV	Protruzie ireductibilă	Suplimentare cu fibre Supozitoare cu cortizon Hemoroidectomie chirurgicală

Cu rare excepţii, hemoroizii trombozaţi acuţi pot fi excizaţi în primele 72 de ore, prin efectuarea unei excizii eliptice. Se recomandă băi de şezut, fibre şi laxative. Terapia suplimentară pentru sângerarea hemoroidală include bandarea, scleroterapia, hemoroidectomia excizională şi hemoroidectomia cu stapler. Sensibilitatea începe la linia pectinată (joncţiunea anorectală); prin urmare, bandarea sau scleroterapia pot fi realizate fără disconfort în ambulator. Benzile sunt plasate în jurul ţesutului inflamat, provocând ischemie şi tromboză. Acest lucru ajută la fixarea ţesutului proximal în canalul anal. Pacienţii se pot plânge de o durere surdă timp de 24 de ore în urma aplicării benzii. În timpul scleroterapiei, se injectează cu un ac etalon 25 1-2 mL dintr-un agent sclerozant (de obicei, sulfat de sodiu tetradecil) în submucoasa complexului hemoroidal. Trebuie avut grijă să nu se injecteze circumferenţial canalul anal, deoarece poate să apară stenoză. Hemoroidectomiile cu sutură şi cu stapler sunt la fel de eficiente în tratamentul hemoroizilor simptomatici de stadiu trei şi patru. Cu toate acestea, pentru că hemoroidectomia cu sutură implică îndepărtarea ţesutului excesiv până la pragul anal, sunt eliminaţi şi eventualii polipi fibroşi anali. Hemoroidectomia cu stapler este asociată cu mai puţin disconfort; totuşi, această procedură nu elimină polipii anali. Nicio procedură privind hemoroizii nu trebuie efectuată la pacienţii imunocompromişi sau care au proctită activă. Mai mult, hemoroidectomia de urgenţă pentru hemoroizii cu sângerare este asociată cu o rată mai mare a complicaţiilor.

Complicaţiile acute asociate cu tratamentul hemoroizilor includ durere, infecţie, sângerare recurentă, precum şi retenţie urinară. Trebuie avut grijă pentru a plasa benzile în mod corespunzător şi pentru a evita hiperhidratarea la pacienţii supuşi hemoroidectomiei chirugicale. Complicaţiile tardive includ incontinenţa fecală ca urmare a lezării sfincterului în timpul disecţiei. Stenoza anală poate apărea în urma unei excizii prea extinse, cu pierderea punţilor de piele la nivelul mucoaselor pentru reepitelizare. În cele din urmă, se poate dezvolta un *ectropion* (prolaps rectal al mucoasei prin canalul anal). Pacienţii cu un ectropion se plâng de un anus „umed", ca urmare a imposibilităţii de a împiedica murdărirea odată ce mucoasa rectală este expusă sub linia pectinată.

ABCESUL ANORECTAL

Incidenţă şi epidemiologie

Dezvoltarea unui abces perianal este mai frecventă la bărbaţi decât la femei într-o proporţie de 3:1. Incidenţa maximă este în treia – a cincea decadă de viaţă. Durerea perianală asociată cu prezenţa unui abces justifică 15% dintre vizitele la cabinetul chirurgului proctolog. Boala este mai frecventă la pacienţii imunodeprimaţi, cum ar fi cei cu diabet zaharat, tulburări hematologice, boli inflamatorii intestinale (BII) şi infecţie cu HIV. Aceste tulburări ar trebui să fie luate în considerare la pacienţii cu infecţii perianale recurente.

Anatomie şi fiziopatologie

Un abces anorectal este o cavitate anormală în regiunea anorectală care conţine lichid. Abcesele anorectale rezultă dintr-o infecţie a glandelor din jurul canalului anal. În mod normal, aceste glande eliberează în canalul anal mucus, care ajută la defecare. Când materiile fecale intră accidental în glandele anale, acestea se infectează şi se formează un abces. Abcesele anorectale sunt perianale la 40-50% dintre pacienţi, ischiorectale la 20-25%, intersfincteriene la 2-5%, şi supralevatoare la 2,5% (Fig. 19-7).

Manifestări clinice şi evaluare

Durerea perianală şi febra sunt semnele distinctive ale unui abces. Pacienţii pot avea dificultăţi la defecare şi sânge în scaun. Un abces al prostatei poate avea simptome similare, inclusiv disurie. Pacienţii cu un abces de prostată vor avea de multe ori un istoric de boli cu transmitere sexuală recurente. La examenul fizic, o zonă fluctuantă mare este, de obicei, uşor vizibilă. Evaluarea paraclinică de rutină arată un număr ridicat de leucocite în sânge. Procedurile de diagnostic sunt rareori necesare, cu excepţia evaluării unui abces recurent. O scanare CT sau RMN are o precizie de 80% în determinarea unui drenaj incomplet. Dacă există o suspiciune cu privire la prezenţa BII, un examen cu sigmoidoscop rigid sau flexibil poate fi făcut în timpul drenării pentru a evalua inflamaţia din regiunea rectosigmoidiană. O evaluare mai

Scanned with OKEN Scanner

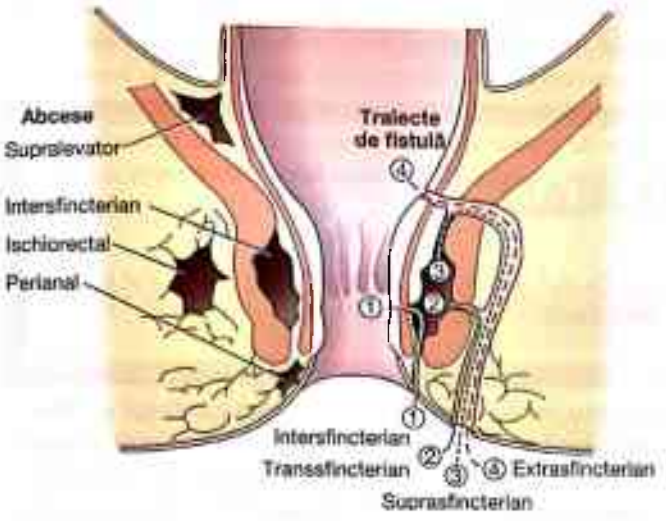


FIGURA 19-7
Localizări frecvente ale abcesului anorectal (*stânga*) și ale fistulei anale (*dreapta*).

completă pentru boala Crohn ar include o colonoscopie completă și radiografii seriate ale intestinului subțire.

TRATAMENT **Abces anorectal**

Drenajul unui abces anorectal necomplicat realizat în ambulator poate fi suficient. Se realizează o mică incizie aproape de pragul anal și un cateter Mallenkot este plasat în cavitatea abcesului. Pentru pacienții care au un abces complicat, care sunt diabetici sau cu imunitatea compromisă, drenarea ar trebui efectuată într-o sală de operație, sub anestezie. Acești pacienți au risc mai mare de a dezvolta fasceită necrozantă. Durata terapiei cu antibiotice este controversată, dar ar trebui să fie de cel puțin 2 săptămâni la pacienții care sunt imunocompromiși, au proteze ale valvelor cardiace, proteze articulare, diabet sau BII.

FISTULA ANALĂ

Incidență și epidemiologie

Incidența și prevalența afecțiunii fistulare perianale sunt asemănătoare cu cele ale abcesului anorectal. Dintre abcese, 30-40% vor determina apariția fistulei anale. În timp ce majoritatea fistulelor au origine criptoglandulară, 10% sunt asociate cu BII, tuberculoză, boli maligne și radiații.

Anatomie și fiziopatologie

O fistula anală este definită ca o comunicare a unui abces cavitar cu o deschidere internă identificabilă în canalul anal. Această deschidere identificabilă este cel mai frecvent situată la linia pectinată unde glandele anale intră în canalul anal. Pacienții care prezintă drenaj continuu după tratamentul unei abces perianal au probabil o fistulă în anus. Aceste fistule sunt clasificate după relația lor cu mușchii sfincterului anal, 70% fiind intersfincteriene, 23% transsfincteriene, 5% suprasfincterience iar 2% extrasfincteriene (Fig 19-7).

Manifestări clinice și evaluare

Pacientul cu o fistulă anală se plânge de drenaj constant din regiunea perianală. Drenajul poate crește cu defecarea. Igiena perianală este dificil de menținut. Examinarea sub anestezie este cel mai bun mod de a evalua o fistulă. La momentul examinării, anoscopia se efectuează pentru a căuta o deschidere internă. Peroxidul de hidrogen diluat va ajuta la identificarea unei astfel de deschideri. În loc de anestezie, RMN cu o bobină endoanală va identifica, de asemenea, tracturile în 80% din cazuri. După drenarea unui abces cu inserția unui cateter Mallenkot, o fistulogramă prin cateter poate fi obținută în căutarea tractului unei fistule oculte. Regula Goodsall afirmă că o fistulă externă posterioară va intra în canalul anal la linia mediană posterioară, în timp ce o fistulă anterioară va intra prin cea mai apropiată criptă. O fistulă > 3 cm de la punctul de ieșire anal poate avea o extindere complicată în sus și ar putea să nu respecte regula lui Goodsall.

TRATAMENT **Fistula anală**

O fistulă care drenează, nou diagnosticată, este cel mai bine gestionată prin plasarea unui seton, o buclă de fir de mătase în jurul fistulei, care menține tractul deschis și calmează inflamația înconjurătoare ce apare din cauza blocării repetate a tractului. Când inflamația este mai mică, poate fi stabilită relația exactă a tractului fistulei cu sfincterele anale. O simplă fistulotomie poate fi realizată pentru fistulele intersfincteriene și transsfincteriene joase (mai puțin de o treime din mușchi), fără a compromite continența. Pentru o fistulă transsfincteriană înaltă, poate fi utilizat un lambou alunecat anorectal, în combinație cu un cateter de drenaj sau lipici biologic (fibrin glue). Traiectele foarte lungi (> 2 cm) și inguste răspund mai bine la folosirea lipiciului biologic decât cele scurte. Ligatura simplă a tractului fistular intern (procedură LIFT) a fost, de asemenea, utilizată cu succes în tratamentul fistulei simple.

După intervenția chirurgicală pentru fistulă, se administrează laxative, analgezice nenarcotice și băi de șezut. Complicațiile precoce ale acestor proceduri includ retenție urinară și sângerare. Complicațiile tardive sunt rare (< 10%) și includ incontinență temporară sau permanentă. Recurența după fistulotomie este 0-18%, iar după lambou de alunecare anorectal și procedura LIFT este de 20-30%.

Scanned with OKEN Scanner

FISURA ANALĂ

Incidență și epidemiologie

Fisurile anale apar la toate vârstele, dar sunt mai frecvente în al treilea până la al cincilea deceniu de viață. Fisura este cea mai frecventă cauză de sângerare rectală la copil. Prevalența este egală la bărbați și femei. Se asociază cu constipația, diareea, etiologiile infecțioase, traumatismele perianale și boala Crohn.

Anatomie și fiziopatologie

Traumatismul la nivelul canalului anal apare după defecare. Această leziune apare în partea anterioară sau, mai frecvent, posterioară a canalului anal. Iritația cauzată de traumatismul canalului anal determină o creștere a presiunii de repaus din sfincterul intern. Alimentarea cu sânge a sfincterului anal și a mucoasei se face prin lateral. De aceea, creșterea tonusului sfincterului anal determină o ischemie relativă în regiunea fisurii și duce la o vindecare slabă a leziunii anale. O fisură care nu se află în poziție posterioară sau anterioară ar trebui să ridice suspiciunea unor alte cauze, inclusiv tuberculoză, sifilis, boală Crohn și neoplazie.

Manifestări clinice și evaluare

Fisura poate fi ușor diagnosticată doar prin anamneză. Acuza clasică este durerea, care este puternic asociată cu defecația și este intensă. Hemoragia cu sânge roșu-aprins, care poate fi asociată cu o fisură, este mai puțin întâlnită decât cea asociată cu hemoroizii. La examinare, cele mai multe fisuri sunt situate fie în poziția posterioară, fie în cea anterioară. O fisură laterală este îngrijorătoare deoarece ar putea avea un caracter mai puțin benign, și o afecțiune sistemică ar trebui exclusă. O fisură cronică este indicată de prezența unei papile anale hipertrofiate la capătul proximal al fisurii și de un hemoroid santinelă sau de un polip fibros la capătul distal. Adesea fibrele circulare ale sfincterului intern hipertrofiat sunt vizibile la baza fisurii. Dacă manometria anală este efectuată, creșterea presiunii anale de repaus și o deformare în dinți de ferăstrău a contracțiilor paradoxale ale mușchilor sfincterului sunt patognomonice.

TRATAMENT Fisura anală

Tratamentul fisurii acute este conservator. Laxativele pentru cei cu constipație, creșterea cantității de fibre din dietă, anestezicele topice, glucocorticoizii și băile de șezut sunt prescrise și vor vindeca 60-90% dintre fisuri. Fisurile cronice sunt cele prezente > 6 săptămâni. Acestea pot fi tratate prin metode menite să scadă presiunea de repaus a canalului anal, incluzând unguente cu nifedipină sau nitroglicerină, aplicate de trei ori pe zi, și cu toxină botulinică de tip A, până la 20 de unități, injectată în sfincterul intern pe fiecare parte a fisurii. Tratamentul chirurgical include dilatarea anală și sfincterotomia internă laterală. De obicei, o treime din mușchiul sfincterian intern este divizat; este ușor de identificat deoarece este hipertrofiat. Ratele de recidivă pentru tratamentul medical sunt mai mari, dar acest lucru este compensat de riscul de incontinență după sfincterotomie. Sfincterotomia internă laterală poate duce la incontinență mai frecvent la femei.

MULȚUMIRI

Am dori să mulțumim lui Cory Sandore pentru furnizarea unor ilustrații din acest capitol. Dr. Gregory Bulkley a contribuit la acest capitol în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ed. a 16-a.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 20

INSUFICIENȚA VASCULARĂ MEZENTERICĂ

Susan L. Gearhart

ISCHEMIA INTESTINALĂ

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Ischemia intestinală este o boală vasculară rară, asociată cu o mortalitate ridicată. Se împarte, conform etiologiei, în : (1) ischemia mezenterică arterio-ocluzivă (AOMI), (2) ischemia mezenterică nonocluzivă (NOMI) și (3) tromboza venoasă mezenterică (MVT). Ischemia intestinală acută este mai frecventă decât ischemia arterială cronică. Factorii de risc pentru ischemia arterială acută includ fibrilația atrială, infarctul miocardic recent, valvulopatiile și cateterismul cardiac sau vascular recent. Incidența crescută a ischemiei intestinale observate în țările occidentale este similară incidenței aterosclerozei și populației îmbătrânite. Cu excepția obstrucției prin strangulare a intestinului subțire, colita ischemică este cea mai frecventă formă de ischemie acută și cea mai prevalentă boală gastrointestinală care complică chirurgia cardiovasculară. Incidența colitei ischemice ca o complicație a chirurgiei aortice elective este 5-9%, iar incidența se triplează la pacienții care suferă intervenție chirurgicală în urgență. Alte forme mai puțin frecvente de ischemie intestinală includ angina mezenterică cronică asociată cu boala aterosclerotică și MVT. Aceasta din urmă este asociată cu prezența unei stări de hipercoagulabilitate incluzând deficitul de proteină C sau S, deficitul de antitrombină III, policitemia vera și carcinomul.

ANATOMIE ȘI FIZIOPATOLOGIE

Ischemia intestinală apare atunci când perfuzia insuficientă a țesutului intestinal produce leziuni tisulare ischemice. Vascularizația intestinală este descrisă în **Fig 20-1**. Pentru a preveni leziunile ischemice, apar numeroase colaterale între principalele trunchiuri mezenterice și ramuri ale arcadelor mezenterice (**Tabelul 20-1**). Vasele colaterale de la nivelul intestinului subțire sunt numeroase și se întâlnesc în duoden și în zona pancreatică. Vasele colaterale de la nivelul colonului se întâlnesc la nivelul flexurii splenice și al colonului descendent/sigmoid. Aceste zone, care sunt în mod inerent la risc pentru fluxul sangvin scăzut, sunt cunoscute drept *punctul Griffith* și, respectiv, *punctul lui Sudeck* și reprezintă cele mai frecvente locații pentru ischemia colonului (Fig. 20-1, zonele gri). Circulația splanhnică poate primi până la 30% din debitul cardiac. Răspunsurile protectoare pentru a preveni ischemia intestinală includ colateralizare abundentă, autoreglarea fluxului sangvin și capacitatea de a crește extragerea oxigenului din sânge.

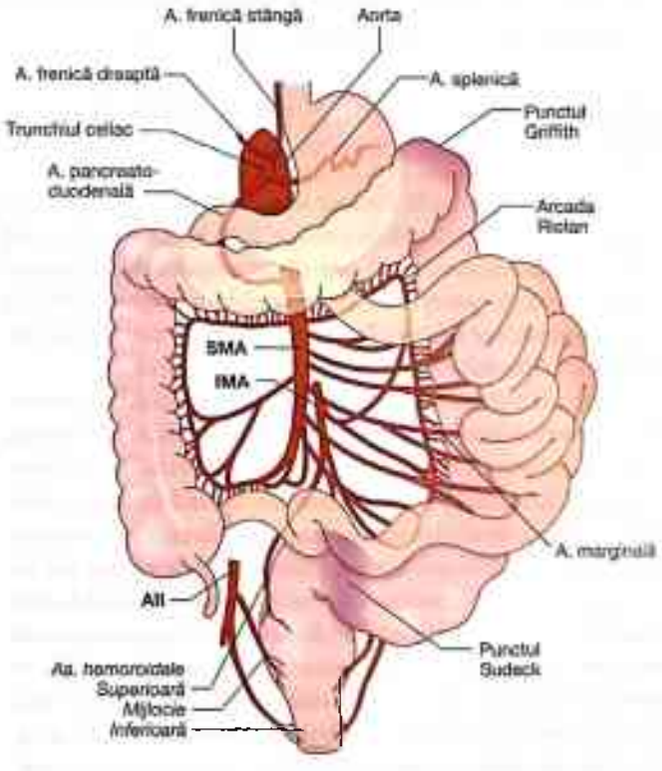


FIGURA 20-1
Vascularizația la nivelul intestinelor include artera celiacă, artera mezenterică superioară (AMS), artera mezenterică inferioară (AMI) și ramuri din artera iliacă internă (AII). Punctele lui Griffith și Sudeck, indicate în zonele mai gri, sunt zone de flux sangvin colonic scăzut și locații frecvente de ischemie.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 20-1

FLUXUL SANGVIN ARTERIAL INTESTINAL COLATERAL

CIRCULAȚIA IMPLICATĂ	ARTERA MEZENTERICĂ	ARTERA ADIACENTĂ	ARTERA COLATERALĂ
Sistemică	Celiacă	Aorta descendentă	Frenică
Sistemică	AMI	Hipogastrică	Hemoroidală mijlocie
Mezenterică	Celiacă	AMS	Pancreato-duodenală superioară/inferioară
Mezenterică	AMS	AMI	Arcada Riolan
Mezenterică	AMS	Celiacă/AMI	Intramezenterică
mezenterică	AMS	AMI	Marginală

Abrevieri: AMI, artera mezenterică inferioară; AMS, artera mezenterică superioară.

Ischemia ocluzivă este rezultatul întreruperii fluxului sangvin printr-un embol sau o tromboză progresivă într-o arteră principală care irigă intestinul. Emboliile provin de la inimă în > 75% dintre cazuri și se dispun preferențial distal de originea arterei colice mijlocii din artera mezenterică superioară. Pentru dezvoltarea anginei intestinale cronice este nevoie de tromboza progresivă a cel puțin două dintre vasele principale care irigă intestinul. Ischemia noncoluzivă reprezintă vasoconstricția mezenterică disproporționată (vasospasm arteriolar) ca răspuns la un stres fiziologic sever cum ar fi deshidratarea sau șocul. Netratate, ulcerațiile incipiente, de stres, ale mucoasei vor progresa spre leziuni în toată grosimea peretelui.

MANIFESTĂRI CLINICE, EVALUARE ȘI TRATAMENT

Ischemia intestinală rămâne unul dintre cele mai dificile diagnostice. Rata mortalității este > 50%. Cel mai important indicator de supraviețuire este oportunitatea de diagnostic și tratament. O prezentare de ansamblu a diagnosticului și managementului fiecărei forme de ischemie intestinală este redată în **Tabelul 20-2**.

Ischemia mezenterică acută cauzată de embolia sau tromboza arterială determină durere abdominală acută severă, continuă, intens disproporționată față de rezultatele examenului fizic. Simptomele asociate includ greață și vărsături, diaree tranzitorie și scaune cu sânge. Cu excepția unei minime distensii abdominale și a zgomotelor intestinale hipoactive, examinarea inițială a abdomenului este neimpresionantă. Constatările ulterioare vor arăta peritonită și colaps cardiovascular. În evaluarea ischemiei intestinale acute, testele de laborator de rutină ce ar trebui obținute includ hemoleucograma completă, biochimia serică, profilul de coagulare, gazele arteriale sangvine, amilaza, lipaza, acidul lactic, grupa sangvină și compatibilitatea, și enzimele cardiace. Indiferent de necesitatea unei intervenții chirurgicale de urgență, internarea urgentă în spital, cu monitorizare la pat sau într-o unitate de terapie intensivă, este recomandată pentru resuscitarea și evaluarea ulterioară. Dacă diagnosticul de ischemie intestinală este luat în considerare, este necesar consultul cu un medic chirurg.

Alte modalități de diagnostic care pot fi utile diagnosticului, dar care nu ar trebui să întârzie tratamentul chirurgical includ electrocardiograma (ECG), radiografiile abdominale, CT și angiografia mezenterică. Recent, scanarea duplex mezenterică și spectroscopia cu lumină vizibilă din timpul colonoscopiei s-au dovedit foarte utile. ECG poate evidenția o aritmie ca o posibilă sursă de emboli. O radiografie abdominală simplă poate arăta semne de aer liber intraperitoneal, indicând un viscer perforat și necesitatea unei explorări de urgență. Caracteristicile inițiale de ischemie intestinală, văzute pe radiografiile abdominale, includ edemul peretelui intestinal, cunoscut ca „ansa santinelă". Dacă ischemia progresează, aerul poate fi văzut în peretele intestinului (*pneumatoza intestinului*) și în cadrul sistemului venos port. Alte caracteristici includ calcificările aortei și ale ramurilor sale, indicând boală aterosclerotică. CT dinamic cu reconstrucție tridimensională și cu administrare de substanță de contrast pe cale orală și i.v. este un test extrem de sensibil pentru ischemia intestinală. În boala embolică acută, angiografia mezenterică este cel mai bine realizată intraoperator. O scanare duplex mezenterică demonstrând o velocitate maximă a fluxului în artera mezenterică superioară (AMS) este asociată cu o valoare predictivă pozitivă a ischemiei mezenterice de aproximativ 80%. Mai mult, o scanare duplex negativă exclude practic diagnosticul de ischemie mezenterică. Imagistica duplex servește ca test de screening; ulterior, sunt necesare investigații angiografice. Tehnicile endoscopice care utilizează spectroscopia cu lumină pot fi folosite în diagnosticul ischemiei cronice.

„Standardul de aur" pentru diagnosticul și tratamentul bolii arteriale ocluzive acute este laparotomia. Explorarea chirurgicală nu ar trebui să fie amânată în cazul în care suspiciunea de ischemie acută mezenterică ocluzivă este mare sau sunt prezente dovezi de deteriorare clinică sau de peritonită francă. Scopul explorării chirurgicale este de a rezeca intestinul compromis și de a restabili fluxul sangvin. Arteriografia intraoperatorie sau preoperatorie și heparinizarea sistemică pot ajuta chirurgul vascular în restabilirea alimentării cu sânge a intestinului compromis. Întreaga lungime a intestinului subțire și gros, începând de la ligamentul Treitz, ar trebui evaluată. Modelul ischemiei intestinale poate indica nivelul ocluziei arteriale. În cazul ocluziei AMS, unde embolul

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 20-2

PREZENTARE GENERALĂ A TRATAMENTULUI ISCHEMIEI INTESTINALE ACUTE

AFECȚIUNE	METODA DE DIAGNOSTIC RAPID	TRATAMENT AL CAUZEI SUBIACENTE	TRATAMENTUL LEZIUNII SPECIFICE	TRATAMENTUL CONSECINȚELOR SISTEMICE
Embolie arterială	Laparotomie de urgență	Tratament anticoagulant Cardioversie Trombectomie proximală Anevrismectomie	Laparatomie Embolectomie Bypass vascular Evaluarea viabilității și rezecarea intestinului afectat	Se asigură hidratarea Se administrează antibiotice Se corectează acidoza Se optimizează distribuția oxigenului Se susține debitul cardiac Se tratează alte zone emuolice Se evită vasoconstrictoarele
Tromboză arterială	Ecografie duplex Angiografie	Tratament anticoagulant Hidratare	Stent endovascular Endarterectomie/trombectomie sau bypass vascular Evaluarea viabilității și rezecarea intestinului afectat	Se administrează antibiotice Se corectează acidoza Se optimizează distribuția oxigenului Se susține debitul cardiac Se evită vasoconstrictoarele
Tromboză venoasă	CT spiral	Tratament anticoagulant Hidratare masivă	Tratament anticoagulant ± laparotomie/trombectomie sau bypass vascular Evaluarea viabilității și rezecarea intestinului afectat	Se administrează antibiotice Se corectează acidoza Se optimizează distribuția oxigenului Se susține debitul cardiac Se evită vasoconstrictoarele
Ischemie mezenterică nonocluzivă	Vasospasm: angiografie Hipoperfuzie: CT spiral sau colonoscopie	Se asigură hidratarea Se susține debitul cardiac Se evită vasoconstrictoarele Ablația axei renină-angiotensină	Vasospasm: vasodilatatoare arteriale Hipoperfuzie: laparotomie întârziată Se evaluează viabilitatea și se rezecă intestinul afectat	Se asigură hidratarea Se administrează antibiotice Se corectează acidoza Se optimizează distribuția oxigenului Se susține debitul cardiac Se evită vasoconstrictoarele

Sursă: modificat după G.B. Bulkley, în J.L. Cameron (ed.): *Current Surgical Therapy*, 2nd ed., Toronto, BC Decker, 1986.

se află, de obicei, chiar proximal de originea arterei colice medii, jejunul proximal este adesea cruțat în timp ce restul intestinului subțire până la colonul transvers este ischemic. Tratamentul chirurgical al ischemiei mezenterice acute a intestinului subțire presupune încercarea de embolectomie prin angiografie intraoperatorie sau arteriotomie. Deși mai frecventă în boala cronică, tromboza acută poate fi tratată prin angioplastie, cu sau fără plasarea unui stent endovascular. Dacă această procedură nu reușește, se poate realiza un bypass de la aortă la artera mezenterică superioară.

Ischemia mezenterică nonocluzivă sau vasospastică se manifestă cu dureri abdominale generalizate, anorexie, scaune cu sânge și distensie abdominală. Adeseori, acești pacienți prezintă alterarea stării de conștiență, iar constatările fizice nu pot susține diagnosticul. Prezența leucocitozei, a acidozei metabolice, a nivelului crescut al amilazelor sau al creatinin-fosfokinazei, și/sau a acidozei lactice sunt utile în diagnosticul de ischemie intestinală avansată; cu toate acestea, acești markeri nu pot fi indicatori siguri ai ischemiei reversibile sau ai necrozei certe. Markerii de investigat în ischemia intestinală includ D-dimerii, glutation S-transferaza, factorul de activare plachetară (PAF) și monitorizarea pH-ului la nivelul mucoaselor. Indiferent de necesitatea unei intervenții chirurgicale de urgență, internarea urgentă într-un salon cu monitorizare la patul bolnavului sau într-o unitate de terapie intensivă este recomandată pentru resuscitare și pentru o evaluare ulterioară. Manifestările precoce ale ischemiei intestinale includ sechestrarea fluidului în peretele intestinului care duce la o pierdere a volumului interstițial. Poate fi necesară reumplerea volemică agresivă. Pentru a optimiza debitul de oxigen, se poate administra O_2 nazal și se fac transfuzii de sânge. Se administrează antibiotice cu spectru larg pentru a oferi o acoperire suficientă pentru patogenii enterici, incluzând microorganismele Gram-negative și anaerobe. Monitorizarea semnelor vitale ale pacientului, a diurezei, a gazelor sangvine, precum și a nivelurilor de lactat, sunt extrem de importante, așa cum este și examinarea abdominală frecventă. Toate vasoconstrictoarele ar trebui evitate, reumplerea volemică fiind intervenția de elecție pentru a menține echilibrul hemodinamic.

Scanned with OKEN Scanner

Atunci când colita ischemică este motivul de îngrijorare, ar trebui efectuată colonoscopia pentru a evalua integritatea mucoasei colonului. Vizualizarea regiunii rectosigmoidiene poate arăta afectarea integrității mucoasei, asociată mai frecvent cu ischemia mezenterică nonocluzivă sau, uneori, cu boala ocluzivă ca rezultat al pierderii acute a fluxului arterial mezenteric inferior ca urmare a chirurgiei aortice. Ischemia mucoasei colonului este catalogată ca *ușoară*, cu eritem minim la nivelul mucoasei, sau *moderată*, cu ulcerații mucoase palide și dovezi ale extensiei la stratul muscular al peretelui intestinal. Colita ischemică *severă* se prezintă cu ulcerații severe care determină colorarea în negru sau verde a mucoasei, potrivită cu necroza din toată grosimea peretelui intestinal. Gradul de reversibilitate poate fi prezis de constatările de la nivelul mucoasei: eritemul ușor este aproape 100% reversibil, cel moderat – aproximativ 50%, iar necroza certă este pur și simplu intestin mort. Se efectuează o colonoscopie de control pentru a exclude progresia la colită ischemică.

Laparotomia pentru ischemia mezenterică nonocluzivă este impusă de semne de peritonită sau de agravarea semnelor endoscopice și dacă starea pacientului nu se îmbunătățește cu resuscitarea agresivă. Colita ischemică este optim tratată cu rezecția intestinului ischemic și formarea unei stome proximale. Anastomoza primară nu ar trebui efectuată la pacienții cu ischemie intestinală acută.

Pacienții cu MVT pot prezenta un debut gradual sau brusc. Simptomele includ dureri abdominale vagi, greață și vărsături. Constatările examenului fizic includ distensie abdominală cu sensibilitate ușoară până la moderată și semne de deshidratare. Diagnosticul de tromboză mezenterică este frecvent făcut prin CT abdominal spiral cu substanță de contrast oral și i.v. La CT se constată îngroșarea peretelui intestinal și ascită. Administrarea i.v. de substanță de contrast va demonstra o fază arterială întârziată și cheag în vena mezenterică superioară. Scopul tratamentului este de a optimiza hemodinamica și de a corecta anomaliile electrolitice prin reumplere volemică masivă. Ar trebui inițiată administrarea de antibiotice i.v., precum și de anticoagulante. Dacă se efectuează laparotomia și se suspectează MVT, anticoagularea cu heparină este imediat inițiată și intestinul compromis este rezecat. Dintre toate afecțiunile intestinale acute, insuficiența venoasă mezenterică este asociată cu cel mai bun prognostic.

Ischemia intestinală cronică se manifestă prin angină intestinală sau dureri abdominale asociate cu necesitatea creșterii fluxului sangvin la nivelul intestinului. Pacienții raportează crampe abdominale și dureri după ingestia de alimente. Scăderea în greutate și diareea cronică pot fi, de asemenea, remarcate. Durerea abdominală fără pierderea în greutate nu este caracteristică anginei cronice mezenterice. Examenul fizic va releva adesea prezența unui zgomot abdominal, precum și alte manifestări ale aterosclerozei. Evaluarea ultrasonografică Duplex a vaselor mezenterice a câștigat în popularitate. În absența obezității și a balonării intestinale, radiologul poate identifica tulburările de flux din vase sau lipsa unui răspuns vasodilatator la alimentare. Această metodă este frecvent folosită ca test de screening pentru pacienții cu simptome sugestive de ischemie mezenterică cronică. Standardul de aur pentru confirmarea ocluziei arteriale mezenterice este angiografia mezenterică. Evaluarea prin angiografie mezenterică permite identificarea și eventuala intervenție pentru tratamentul trombilor din lumenului vasului, și verificarea permeabilității celorlalte vase mezenterice. Utilizarea angiografiei mezenterice poate fi limitată în prezența insuficienței renale sau a alergiei la substanțele de contrast. Angiografia cu rezonanță magnetică este o alternativă în cazul în care administrarea substanței de contrast este contraindicată.

Managementul ischemici intestinale cronice include managementul medical al bolii aterosclerotice cu medicamente hipolipemiante, exerciții fizice și oprirea fumatului. O evaluare completă cardiacă trebuie efectuată înainte de intervenție. Procedurile endovasculare mai noi pot evita o intervenție chirurgicală la anumiți pacienți. Angioplastia cu stentare endovasculară în tratamentul ischemiei mezenterice cronice este asociată cu o rată de succes pe termen lung de 80%. La pacienții care necesită explorare chirurgicală, abordarea utilizată este determinată de angiograma mezenterică. Întreaga lungime a intestinului subțire și gros ar trebui evaluată începând de la ligamentul Treitz. Restabilirea fluxului sangvin la momentul laparotomiei se realizează prin bypass mezenteric.

Determinarea intraoperatorie a viabilității intestinale la pacienții cu suspiciune de ischemie intestinală poate fi dificilă. După revascularizare, peretele intestinului ar trebui observat pentru revenirea la o culoare roz și a peristaltismului. Se poate efectua palparea arterelor mari, precum și aplicarea unui debitmetru doppler la marginea antimezenterică a peretelui intestinului, dar niciuna dintre aceste metode nu este un indicator definitiv al viabilității. În cazurile echivoce, se administrează i.v. 1 g de fluoresceină sodică și se observă modelul de reperfuzie a intestinului sub lumină cu ultraviolete cu o lampă Wood (3600 A). O zonă nefluorescentă > 5 mm în diametru sugerează zonă neviabilă. Dacă îndoiala persistă, reexplorarea efectuată după 24–48 ore de la operație va permite delimitarea intestinului neviabil. Anastomoza intestinală primară la pacienții cu ischemie intestinală este întotdeauna dificilă și reanastomoza ar trebui amânată pentru a doua laparotomie.

MULȚUMIRI

Mulțumim lui Cory Sandore pentru furnizarea unor ilustrații pentru acest capitol. Gregory Bulkley a contribuit la acest capitol în *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ediția a 16-a.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 21

OBSTRUCȚIA INTESTINALĂ ACUTĂ

William Silen

ETIOLOGIE ȘI CLASIFICARE

La 75% dintre pacienți, obstrucția intestinală acută apare din cauza benzilor de aderență sau a herniilor interne secundare unei intervenții chirurgicale abdominale anterioare, sau a herniilor externe. Incidența obstrucției intestinale care necesită spitalizare în primele săptămâni postoperatorii este de 5-25%, iar 10-50% dintre acești pacienți necesită intervenție chirurgicală. Incidența obstrucției intestinale postoperatorii este mai redusă după chirurgia laparoscopică în comparație cu procedurile clasice (deschise). Cu toate acestea, procedura de bypass gastric laparoscopic se asociază cu o rată neașteptat de mare de obstrucție intestinală, necesitând reintervenție chirurgicală. Alte cauze de obstrucție intestinală care nu sunt legate de intervențiile chirurgicale abdominale anterioare includ leziuni intrinseci ale peretelui intestinal, de exemplu, diverticulita, carcinomul și enterita regională, precum și obstrucția luminală, de exemplu, prin calculi biliari și invaginație.

Alte două afecțiuni care trebuie diferențiate de obstrucția intestinală acută includ *ileusul adinamic* și *pseudoobstrucția intestinală primară*. Ileusul adinamic este mediat via componenta hormonală a sistemului simpatoadrenal și poate să apară după orice leziune peritoneală; gravitatea și durata acestuia depind într-o anumită măsură de tipul prejudiciului peritoneal. Acidul clorhidric, conținutul colonului și enzimele pancreatice sunt printre cele mai iritante pentru peritoneu, pe când sângele și urina sunt mai puțin iritante. Ileusul adinamic se produce într-o anumită măsură după fiecare intervenție chirurgicală abdominală. Hematomul retroperitoneal, în special asociat cu fracturile vertebrale, poate determina ileus adinamic sever și, mai târziu, pot apărea alte afecțiuni retroperitoneale, cum ar fi calculul ureteral sau pielonefrite severe. Bolile toracice, incluzând pneumonia lobară inferioară, fracturile costale și infarctul miocardic, produc frecvent ileus adinamic, ca și tulburările electrolitice, în special depleția de potasiu. În cele din urmă, ischemia intestinală, ca rezultat fie al ocluziei vasculare, fie al distensiei intestinale în sine, poate menține un ileus adinamic. Pseudoobstrucția intestinală este o tulburare cronică a motilității intestinale care imită frecvent obstrucția mecanică. Această afecțiune este adesea exacerbată de utilizarea de narcotice.

FIZIOPATOLOGIE

Distensia intestinului este cauzată de acumularea de gaz și de lichid proximal de și în segmentul obstrucționat. Între 70 și 80% din gazele intestinale reprezintă aerul înghițit și, pentru că acesta este compus în principal din azot, care este slab absorbit din lumenul intestinal, eliminarea aerului prin aspirație gastrică continuă este un adjuvant util în tratamentul distensiei intestinale. Acumularea proximală a lichidului proximal de obstrucție rezultă nu numai din lichidul ingerat, din saliva înghițită, sucul gastric și secrețiile biliare și pancreatice, dar și din interferența cu transportul normal de sodiu și apă. În primele 12-24 de ore de obstrucție, în intestinul proximal destins are loc o scădere marcată a fluxului de sodiu și apă din lumen spre sânge. După 24 de ore, sodiul și apa trec în lumen, contribuind în continuare la distensia și la pierderile de lichid. Presiunea intraluminală crește de la normalul de 2-4 cmH_2O la 8-10 cmH_2O. Pierderea de fluide și electroliți poate fi extremă, iar dacă reumplerea nu este promptă, pot să apară hipovolemia, insuficiența renală și șocul. Vărsăturile, acumularea de lichide în lumen și sechestrarea lichidului în peretele intestinal edematos și în cavitatea peritoneală ca urmare a deteriorării întoarcerii venoase din intestin, toate contribuie la pierderi masive de fluide și electroliți.

O „ansă închisă" este cea mai de temut complicație a obstrucției intestinale acute. Obstrucția în ansă închisă apare atunci când lumenul este acoperit în două puncte de un mecanism unic, precum hernia fascială sau o aderență, astfel producându-se o ansă închisă, fluxul sangvin fiind adesea blocat de hernie sau de aderență. În timpul peristaltismului, când o „ansă închisă" este prezentă, presiunea ajunge la 30-60 cmH_2O. Strangularea unei anse închise apare adesea în asociere cu distensia proximală marcată a ansei implicate.

Scanned with OKEN Scanner

O formă de obstrucție a ansei închise apare când se produce obstrucția completă a colonului în prezența unei valve ileocecale competente (85% dintre indivizi). Deși fluxul sangvin al colonului nu este prins în mecanismul de obstrucție, distensia cecului este extremă din cauza diametrului său mai mare (legea lui Laplace) și afectarea fluxului sangvin intramural este considerabilă, având drept consecință cangrena peretelui cecal. Odată ce apare deteriorarea fluxului sangvin al tractului gastrointestinal, se produce invazia bacteriană și se dezvoltă peritonita. Efectele sistemice ale distensiei extreme includ ascensiunea diafragmei cu limitarea ventilației și atelectazie ulterioară. Întoarcerea venoasă via vena cavă inferioară poate fi, de asemenea, afectată.

SIMPTOME

Obstrucția intestinală mecanică este caracterizată prin dureri sub formă de crampe în jumătate de abdomen, care tind să fie mai severe pe măsură ce obstrucția se mărește. Durerea apare în crize, iar pacientul se simte relativ bine între crize. Borborismele sunt de multe ori remarcate de către pacient simultan cu crizele dureroase. Durerea se ameliorează pe măsură ce distensia progresează, probabil pentru că motilitatea este afectată în intestinul edematiat. Când strangularea este prezentă, durerea este de obicei mai localizată și poate fi constantă și severă fără o componentă colică, fapt care de multe ori determină întârzierea diagnosticului de obstrucție. Vărsăturile sunt aproape invariabile și sunt mai timpurii și mai exagerate cu cât obstrucția este mai mare. Vărsătura inițială conține bilă și mucus și rămâne ca atare, în cazul în care obstrucția este la nivel înalt în intestin. În obstrucția ileală joasă, vărsătura devine fetidă, adică de culoare portocaliu-maronie, cu miros respingător, din cauza dezvoltării excesive, proximal de obstrucție, a bacteriilor. Sughițul este frecvent. Constipația puternică și lipsa tranzitului pentru gaze la nivel rectal sunt invariabil prezente atunci când obstrucția este completă, deși pot trece spontan unele materii fecale și gaze sau după o clismă, la scurt timp după debutul obstrucției complete. Diareea este uneori observată în obstrucția parțială. Sânge în scaun este rar, dar apare în caz de invaginație.

În *ileusul adinamic*, precum și în *pseudoobstrucția colonică*, durerea colicativă este absentă, fiind evident doar disconfortul cauzat de distensie. Vărsăturile pot fi frecvente, dar sunt rareori exagerate. Constipația gravă poate să fie sau nu prezentă. Sughițul este frecvent.

SEMNELE FIZICE

Distensia abdominală este caracteristică tuturor obstrucțiilor intestinale. Este mai puțin marcantă în cazurile de obstrucție a intestinului subțire proximal și este foarte evidentă în obstrucția colonică. În obstrucția timpurie a intestinului subțire și gros, sensibilitatea și rigiditatea sunt, de obicei, minime; temperatura este rareori > 37,8°C (100°F). Aspectul de șoc, sensibilitate, rigiditate și febră indică faptul că a avut loc o contaminare a peritoneului cu conținut intestinal infectat. Orificiile herniale trebuie să fie întotdeauna examinate cu atenție pentru prezența unei formațiuni. Auscultația poate dezvălui borborisme ascuțite, stridente care coincid cu dureri colicative, dar această constatare este adesea absentă târziu în obstrucția prin strangulare sau nestrangulare. Un abdomen liniștit nu exclude posibilitatea unei obstrucții, dar nici nu stabilește obligatoriu diagnosticul de ileus adinamic. Prezența unei formațiuni abdominale palpabile înseamnă, de obicei, o ansă închisă care strangulează prin obstrucție intestinul subțire; ansa în tensiune, plină cu lichid, reprezintă leziunea palpabilă.

EXAMEME DE LABORATOR ȘI RADIOLOGICE

Testele de laborator și radiografice sunt folosite pentru a ajuta la diferențierea între cele două aspecte clinice importante ale acestei afecțiuni: strangulare vs. nestrangulare și obstrucția parțială vs. completă. Leucocitoza, cu devierea formulei leucocitare spre stânga, apare de obicei atunci când strangularea este prezentă, dar un număr normal de celule albe din sânge nu exclude strangularea. Creșterea valorii amilazei serice este întâlnită ocazional în toate formele de obstrucție intestinală. Imaginile radiografice care demonstrează distensia anselor intestinului subțire umplute cu lichid și cu gaz, de obicei aranjate într-un model de „scară" cu niveluri lichid-aer și absența sau insuficiența aerului colonic sunt patognomonice pentru obstrucția intestinului subțire. Obstrucția completă este sugerată atunci când pasajul de gaz sau de materii fecale prin rect a încetat și când gazele sunt absente în intestinul distal la razele X. O ceață generală din cauza lichidului peritoneal și, uneori, o formațiune în formă de „bob de cafea" sunt observate în obstrucția ansei închise prin strangulare. Un examen baritat al tractului gastrointestinal superior poate ajuta la diferențierea obstrucției parțiale de cea completă. Cu toate acestea, trebuie evitat bariul administrat oral atunci când obstacolul este considerat a fi la nivel înalt sau complet deoarece sulfatul de bariu reținut se poate condensa și poate face un obstacol incomplet să fie complet sau să fie aspirat în arborele traheobronșic. CT este cea mai frecventă tehnică utilizată pentru a evalua pacienții cu obstrucție intestinală, dar diferențierea ileus adinamic, obstrucție parțială și obstrucție completă poate fi dificilă (**Fig. 21-1**). Sensibilitatea și specificitatea CT pentru obstrucția prin strangulare sunt scăzute (50 și, respectiv, 80%).

Cauzele frecvente ale obstrucției colonice pot fi observate pe radiografiile abdominale seriate. Aceste filme pot demonstra semnul „ciocului de pasăre" în cazul unui volvulus sigmoidian sau al unui cec destins în prezența unei torsiuni sau basculări cecale. Obstrucția colonică cu o valvă ileocecală competentă este ușor de recunoscut deoarece

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

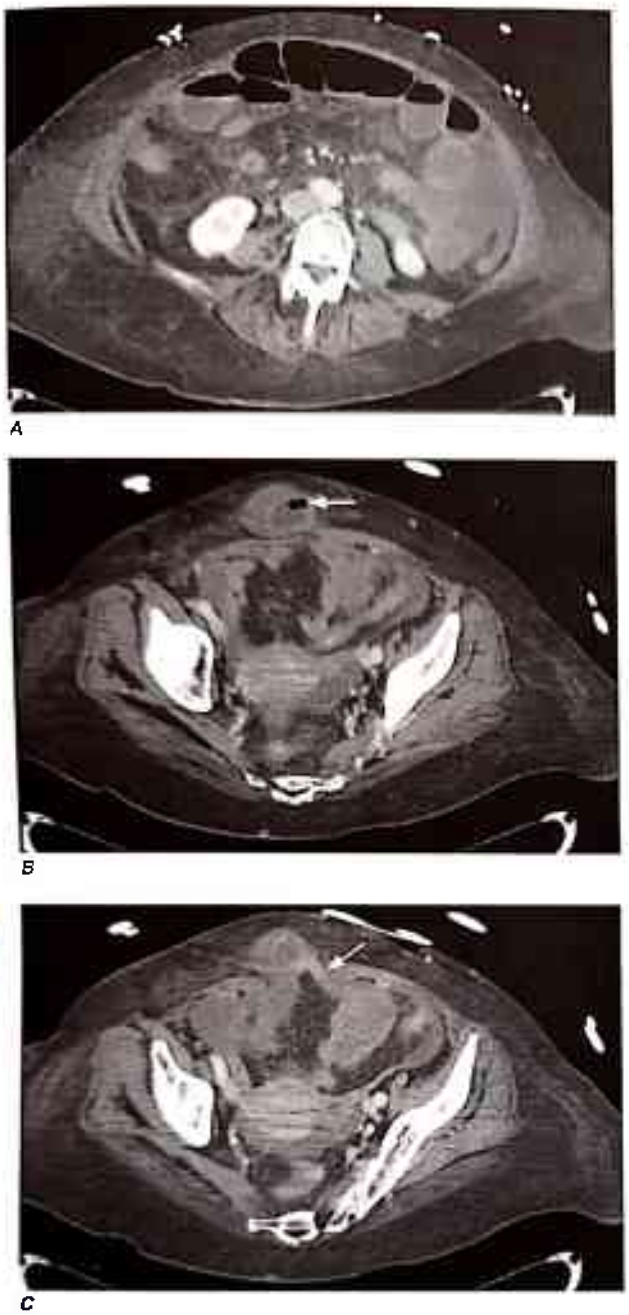


FIGURA 21-1
CT cu substanță de contrast orală și intravenoasă arătând: ***(A)*** semnul dilatației intestinului subțire cu nivele aer-lichid potrivit cu obstrucția intestinului subțire, ***(B)*** obstrucția parțială a intestinului subțire de la o hernie ventrală încarcerată (*săgeată*) și ***(C)*** intestin decomprimat văzut distal de hernie (*săgeată*).

distensia cu gaze este adesea limitată la colon. Clisma cu gastrografin poate ajuta pentru demonstrarea obstrucției colonice complete. Mai mult, bariul nu ar trebui niciodată administrat oral unui pacient cu o posibilă obstrucție colonică până ce această posibilitate nu a fost exclusă.

TRATAMENT Obstrucția intestinală acută

OBSTRUCȚIA INTESTINULUI SUBȚIRE Rata mortalității pentru obstrucția intestinului subțire este aproximativ 10%. În timp ce rata mortalității pentru obstrucția nestrangulată este 5-8%, rata mortalității pentru o obstrucție prin strangulare variază de la 20 la 75%. Deoarece obstrucția intestinului subțire prin strangulare este întotdeauna completă, intervențiile chirurgicale ar trebui să fie întotdeauna efectuate la acești pacienți după o pregătire adecvată. Înainte de operație, trebuie restabilit echilibrul hidroelectrolitic și instituită decompresia prin intermediul unei sonde nazogastrice. Suplinirea cu potasiu este deosebit de importantă, deoarece aportul este nul și pierderile prin vărsătură sunt mari. Nu se recomandă un tub lung intestinal. Intervenția chirurgicală poate fi întreprinsă cu succes prin tehnici laparoscopice, cu o scădere a incidenței complicațiilor plăgii. Cu toate acestea, liza laparoscopică a aderențelor este asociată cu o durată mai lungă a timpului operator și cu o rată de conversie mai mare la operația deschisă comparativ cu alte proceduri laparoscopice. Alternativ, liza aderențelor poate fi realizată printr-o incizie abdominală deschisă. În general, > 50% dintre aderențe apar la locul inciziei anterioare. Terapia fără operație este sigură doar în prezența obstrucției incomplete și este cel mai bine efectuată la pacienții fără accentuarea durerii abdominale sau a leucocitozei. Global, recidiva obstrucției intestinului subțire este de 16%. Studiile populaționale arată că, deși gestionarea chirurgicală a obstrucției intestinului subțire este asociată cu internări mai lungi, rata de reinternare pentru obstrucție este mai mică. Cu toate acestea, indiferent de tipul de tratament, în urma indexului de internare, doar 20% dintre pacienți au necesitat reinternarea într-o perioadă de urmărire de 5 ani.

OBSTRUCȚIA COLONICĂ Rata mortalității prin obstrucția colonului este de aproximativ 20%. Ca și în obstrucția intestinului subțire, tratamentul nechirurgical este contraindicat, cu excepția cazului în care obstrucția este incompletă. Obstrucția incompletă poate fi tratată cu decompresie colonoscopică și plasarea unui stent metalic în caz de leziune malignă. Rata de succes se apropie de 90%, în funcție de localizarea obstrucției, leziunile colonului stâng având un succes mai mare în cazul aplicării de stent decât leziunile din partea dreaptă. În general, stentul colonic este considerat o soluție temporară sau o „punte către intervențiile chirurgicale", care permite pregătirea colonului înainte de intervenția chirurgicală. Când obstrucția este completă, operația timpurie este obligatorie, în special când valva ileocecală este competentă, din cauza preocupării pentru perforarea cecală. Perforația cecală este mult mai probabilă în cazul în care diametrul cecal este > 10 cm pe radiografia abdominală simplă.

Decizia privind tratamentul chirurgical al obstrucției colonului se bazează pe cauza obstrucției și pe starea generală bună a pacientului. Pentru obstrucția colonului stâng, strategiile chirurgicale includ decompresie prin cecostomie, colostomie transversală sau rezecție cu realizarea unei colostomii terminale (operația Hartmann). Rezecția primară a leziunilor obstructive ale colonului stâng, cu lavaj colonic intraoperator, a fost de asemenea realizată în condiții de siguranță. Pentru o leziune a colonului drept sau transvers, rezecția primară și anastomoza pot fi realizate în condiții de siguranță deoarece distensia ileonului cu discrepanța ulterioară în dimensiuni și pericolul de sutură nu sunt de obicei prezente. Mai mult, conținutul bacterian și de materii fecale este mai mic pe partea dreaptă a colonului, scăzând posibilitatea infecției.

ILEUSUL ADINAMIC Acest tip de ileus răspunde de obicei la decompresia nechirurgicală și la tratamentul cauzei bolii primare. Prognosticul este adesea bun. Trebuie corectat dezechilibrul electrolitic (potasiu, magneziu). Decompresia cu succes a unui ileus colonic a fost realizată prin colonoscopii repetate. Neostigmina este de obicei eficientă în cazuri de ileus colonic care nu a răspuns la alte tratamente conservatoare. Uneori, distensia colonică adinamică poate fi atât de mare, încât este necesară cecostomia dacă există teama unei cangrene cecale.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 22

APENDICITA ACUTĂ ȘI PERITONITA

William Silen

APENDICITA ACUTĂ

INCIDENȚĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Cu peste 250 000 de apendicectomii efectuate anual, apendicita este cea mai frecventă urgență chirurgicală abdominală în Statele Unite. Incidența maximă a apendicitei acute este în al doilea și al treilea deceniu de viață; este relativ rară la vârste extreme. Cu toate acestea, perforația este mai frecventă în copilărie și la vârstnici, perioade în care ratele de mortalitate sunt cele mai mari. Bărbații și femeile sunt la fel de afectați, cu excepția perioadei cuprinse între pubertate și 25 de ani, atunci când predomină afectarea bărbaților în proporție de 3:2. Incidența apendicitei a rămas stabilă în Statele Unite în ultimii 30 ani, dar este mult mai mică în țările subdezvoltate, în special în Africa și la grupurile de populație cu nivel socioeconomice scăzut. Rata mortalității în Statele Unite a scăzut de opt ori între 1941 și 1970, dar a rămas la < 1 la 100 000 de pacienți.

PATOGENIE

Se crede că apendicita apare ca rezultat al obstrucției lumenului apendicular. Obstrucția este cel mai frecvent cauzată de un fecalit, care rezultă din acumularea și condensarea materiilor fecale în jurul fibrelor vegetale. Foliculii limfoizi măriți asociați cu infecțiile virale (de exemplu, rujeola), bariul condensat, viermii (de exemplu, oxiuri, *Ascaris*, și *Taenia*) și tumorile (de exemplu, carcinoid sau carcinom) pot obstrua, de asemenea, lumenul. Alte afectări frecvente patologice includ ulcerațiile apendiculare, a căror cauză este necunoscută, deși o etiologie virală a fost postulată. Infecția cu *Yersinia* poate cauza boala, deoarece un titru mare de anticorpi fixatori de complement a fost găsit în 30% dintre cazurile de apendicită dovedite. Bacteriile din lumen se multiplică și invadează peretele apendicular, iar angorjarea venoasă și compromiterea arterială ulterioară rezultă din presiunile intraluminale ridicate. În cele din urmă, apar cangrena și perforația. Dacă procesul evoluează lent, organele adiacente, precum ileonul terminal, cecul și omentul pot forma un perete în jurul zonei apendiculare, astfel încât se va dezvolta un abces localizat, în timp ce progresia rapidă de deteriorare vasculară poate provoca perforare cu acces liber la cavitatea peritoneală. Ruptura ulterioară a abceselor apendiculare primare poate produce fistule între apendice și vezica urinară, intestinul subțire, sigmoid sau cec. Ocazional, apendicita acută poate fi prima manifestare a bolii Crohn.

Deși poate să apară infecția cronică a apendicelui în caz de tuberculoză, amebiază și actinomicoză, un aforism clinic arată că *inflamația apendiculară cronică nu este de obicei cauza durerilor abdominale prelungite săptămâni sau luni*. În schimb, apendicita acută recurentă apare de multe ori cu rezoluția completă a inflamației și a simptomelor între atacuri. Apendicita acută recurentă poate, de asemenea, să apară în cazul în care un bont apendicular lung este lăsat după apendicectomia inițială.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Succesiunea de disconfort abdominal și anorexie asociată cu apendicita acută este patognomonică. Durerea este descrisă ca fiind inițial situată în regiunea periombilicală și apoi migrează spre flancul drept. Această succesiune clasică de simptome apare la doar 66% dintre pacienți. Diagnosticele diferențiale pentru durerea periombilicală și din cadranul drept inferior sunt listate în Tabelul 22-1. Durerile abdominale periombilicale sunt de tip visceral, rezultând din distensia lumenului apendicular. Această durere este transmisă prin fibrele de tip C, slab conductoare, și este de obicei localizată vag în regiunea periombilicală sau epigastrică. În general, această durere viscerală este ușoară, de multe ori cu crampe și cu durată, de obicei, de 4-6 ore, dar poate trece neobservată de către persoanele „rezistente". Pe măsură ce inflamația se întinde spre suprafața peritoneului parietal, durerea devine somatică, constantă și mai severă și agravată de mișcare sau tuse. Fibrele aferente

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 22-1

ORIGINEA ANATOMICĂ A DURERII PERIOMBILICALE ȘI DIN FLANCUL DREPT ÎN DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL APENDICITEI

Periombilical	
Apendicită	
Obstrucția intestinului subțire	
Gastroenterită	
Ischemie mezenterică	
Flancul drept	
Cauze gastrointestinale	Cauze ginecologice
Apendicită	Tumoră/torsiune ovariană
Boală inflamatorie intestinală	Boală inflamatorie pelviană
Diverticulita colonului drept	Cauze renale
Gastroenterită	Pielonefrită
Hernie inghinală	Abces perinefritic
	Nefrolitiază

parietale sunt fibre delta A care sunt rapid conducătoare și unilaterale. Aceste fibre localizează durerea în *flancul drept*. *Anorexia* este foarte frecventă, un pacient înfometat, invariabil, nu are aproape niciodată apendicită comună. Greața și vărsătura apar la 50-60% dintre cazuri, dar vărsăturile sunt de obicei autolimitante. Modificările de tranzit intestinal au o valoare diagnostică scăzută deoarece se observă puține sau nicio modificare, deși diareea determinată de inflamația apendicelui la punctul de juxtapunere cu sigmoidul poate cauza dificultăți diagnostice. Frecvența urinară și disuria apar dacă apendicele se află situat adiacent vezicii urinare.

Constatările fizice variază în timp după declanșarea bolii și în conformitate cu localizarea apendicelui, care poate fi situat adânc la nivel pelvin, în cadranul inferior drept, în orice relație cu peritoneul, cecul și intestinul subțire, în hipocondrul drept (în special în timpul sarcinii) sau chiar în flancul stâng. *Diagnosticul nu poate fi stabilit dacă sensibilitatea abdominală nu poate fi provocată.* În timp ce sensibilitatea este uneori absentă în stadiul visceral incipient al bolii, în cele din urmă apare întotdeauna în orice locație corespunzătoare poziției apendicelui. Tipic, sensibilitatea la palpare apare adesea în punctul McBurney, anatomic situat la o treime pe linia dintre spina iliacă anterioară și ombilic. Sensibilitate abdominală poate fi complet absentă în cazul în care apendicele este situat retrocecal sau pelvian, caz în care singura constatare fizică poate fi sensibilitatea în flanc sau la examenul rectal sau pelvin. Sensibilitatea la destinderea peretelui abdominal este adesea prezentă și este cel mai probabil să lipsească la începutul bolii. Flectarea șoldului drept cu mișcarea de apărare a pacientului se datorează implicării peritoneale parietale. Hiperestezia cutanată din flancul drept și un semn pozitiv al psoasului și al obturatorului sunt, de obicei, constatări tardive și arareori au valoare diagnostică.

Temperatura este de obicei normală sau ușor crescută [37,2°-38°C (99°-100, 5°F)], dar o temperatură > 38, 3°C (101°F) ar trebui să sugereze perforația. Tahicardia este proporțională cu creșterea temperaturii. Rigiditatea și sensibilitatea devin mai marcate pe măsură ce boala progresează spre perforație și spre peritonita localizată sau difuză. Distensia este rară, cu excepția cazului în care se dezvoltă peritonită difuză severă. Se poate dezvolta o formațiune dacă are loc o perforație localizată, dar nu va fi, de obicei, detectată înainte de 3 zile de la debut. Prezența timpurie a unei formațiuni sugerează carcinom al cecului sau boală Crohn. Perforația este rară înainte de 24 de ore de la debutul simptomelor, dar rata poate fi mai mare de 80% după 48 de ore.

Deși leucocitoza moderată (10 000-18 000 celule/μL) este frecventă (cu o deviere a formulei spre stânga), absența leucocitozei nu exclude apendicita acută. Leucocitoza > 20 000 celule/μL sugerează o posibilă perforație. Anemia și sângele din materiile fecale sugerează un diagnostic principal de carcinom al cecului, în special la persoanele în vârstă. Urina poate conține câteva leucocite sau hematii, fără bacterii dacă apendicele se află aproape de ureterul drept sau vezica urinară. Sumarul de urină este cel mai util în excluderea afecțiunilor genitourinare care pot mima apendicita acută.

Radiografiile au rareori valoare, cu excepția cazului în care se observă un fecalit opac (5% dintre pacienți) în flancul drept (mai ales la copii). Prin urmare, radiografiile abdominale nu sunt recomandate în mod obișnuit, cu excepția prezenței altor afecțiuni precum obstrucția intestinală sau calculi ureterali. Diagnosticul poate fi stabilit, de asemenea, prin demonstrarea ultrasonografică a unui apendice mărit, cu pereții îngroșați. Ecografia este cea mai utilă pentru a exclude chisturile ovariene, sarcina ectopică sau abcesul tuboovarian. Mai multe studii au demonstrat recent beneficiul CT cu sau fără substanță de contrast față de ecografie și radiografiile simple în diagnosticul apendicitei acute. Constatările CT vor include un apendice îngroșat, cu inflamație periapendiculară, și adesea prezența unui fecalit (**Fig. 22-1** și **Fig. 22-2**). Valoarea predictivă pozitivă raportată a CT este 95-97%, iar acuratețea generală este de 90-98%. Mai mult decât atât, nevizualizarea apendicelui la CT este asociată cu constatarea unui apendice normal în 98% din timp. Aerul liber peritoneal este mai puțin frecvent, chiar și în cazul apendicitei perforate.

În timp ce o secvență tipică a istoricului și a manifestărilor fizice este prezentă la 50-60% dintre cazuri, o varietate de modele atipice de boală sunt întâlnite în special la vârste extreme sau în timpul sarcinii. Copiii cu vârsta sub 2 ani au o incidență de 70-80% a perforației și a peritonitei generalizate. Aceasta se consideră a fi rezultatul întârzierii diagnosticului. Orice sugar sau copil cu diaree, vărsături și durere abdominală este extrem de suspect. Febra este mult mai frecventă la acest grup de vârstă, iar distensia abdominală este singura constatare la examenul fizic. La vârstnici, durerea și sensibilitatea sunt adesea minore și,

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 22-1
CT cu substanță de contrast orală sau intravenoasă care evidențiază o apendicită acută. Apar o îngroșare a peretelui apendicelui și o infiltrare periapendiculară (*săgeată*).

astfel, diagnosticul este de asemenea întârziat adeseori, ceea ce duce la o incidență a perforației de 30% la pacienții cu vârsta peste 70 de ani. Pacienții vârstnici se prezintă frecvent cu o formațiune ușor dureroasă (un abces apendicular primar) sau cu obstrucție intestinală prin aderențe la 5 sau 6 zile după o perforație apendiculară nedetectată.

Apendicita apare aproximativ o dată la fiecare 500-2 000 de sarcini și este cea mai frecventă afecțiune extrauterină care necesită intervenție chirurgicală abdominală. Diagnosticul poate fi ratat sau întârziat din cauza apariției

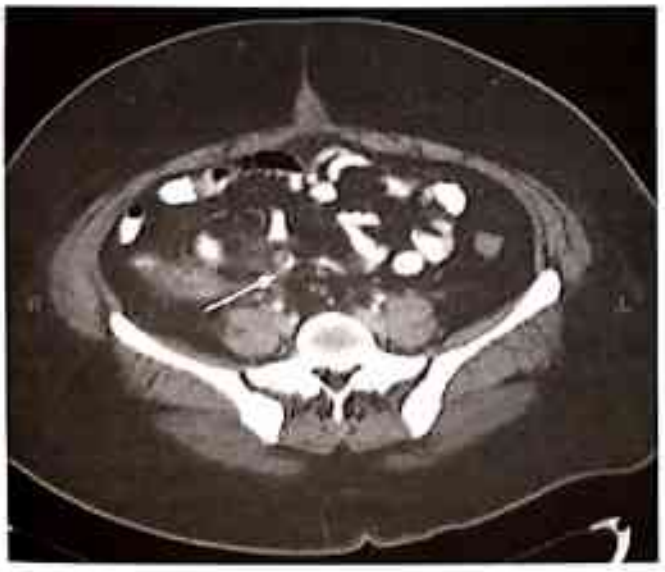


FIGURA 22-2
Fecalit apendicular (*săgeată*).

frecvente a disconfortului abdominal ușor, a greței și a vărsăturilor în timpul sarcinii și din cauza modificării treptate a poziției apendicelui din flancul drept în hipocondrul drept în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Apendicita tinde să fie mai frecventă în trimestrul al doilea de sarcină. Diagnosticul este cel mai bine realizat ecografic, având o acuratețe de 80%; totuși, dacă perforația a avut loc deja, precizia ecografiei scade la 30%. Intervenția timpurie este justificată deoarece incidența pierderii fetale cu un apendice normal este de 1,5%. La perforație, incidența pierderii fetale este de 20-35%.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Apendicita acută îmbracă adeseori *măști* derutante și diagnosticul este adesea mai dificil la femeile tinere. Obținerea unei anamneze amănunțite, inclusiv activitatea sexuală și prezența unei secreții vaginale, va diferenția apendicita acută de boala inflamatorie pelviană (BIP). Prezența unei secreții vaginale urât mirositoare și a diplococilor intracelulari Gram-negativi sunt patognomonice pentru BIP. Durerea la mișcarea colului uterin este, de asemenea, mult mai specifică pentru BIP, dar poate apărea în apendicită dacă a avut loc o perforație sau dacă apendicele se află adiacent de uter sau de anexe. *Ruptura unui folicul de Graaf* (mittelschmerz) apare la jumătatea ciclului menstrual și va produce durere și sensibilitate mai difuză și, de obicei, de un grad mai puțin sever decât în apendicită. *Ruptura unui chist al corpului luteal* este identică clinic cu ruptura unui folicul de Graaf, dar apare în timpul menstruației. Prezența unei formațiuni anexiale, evidențierea pierderii de sânge și un test de sarcină pozitiv ajută la diferențierea unei *sarcini tubare rupte*. *Torsiunea de chist ovarian și endometrioza* sunt uneori greu de distins de apendicită. În toate aceste fecțiuni feminine, ecografia și laparoscopia pot avea o mare valoare diagnostică.

Limfadenita mezenterică acută și *gastroenterita acută* sunt diagnosticele realizate de obicei atunci când ganglionii limfatici măriți, ușor edematiați de la rădăcina mezenterului și un apendice normal sunt întâlniți într-o operație la un pacient care are, de obicei, sensibilitate în flancul drept. Retrospectiv, acești pacienți ar fi putut avea febră, diaree, dureri difuze și sensibilitate abdominală și limfocitoză. Între crampe, abdomenul este complet relaxat. Copiii par a fi afectați mai des decat adulții. O parte dintre acești pacienți au infecție cu *Y. pseudotuberculosis* sau cu *Y. enterocolitica*, caz în care diagnosticul poate fi stabilit prin culturi din ganglionii mezenterici sau prin titrări serologice (Cap. 159). În gastroenterita cu *Salmonella*, manifestările abdominale sunt similare, deși durerea abdominală poate fi mai severă și mai localizată, iar febra și frisoanele sunt frecvente. Apariția simptomelor similare printre membrii unei familii poate fi de ajutor. *Enterita regională* (boala Crohn) este de obicei asociată cu o istorie mai prelungită, adesea cu exacerbări anterioare considerate ca episoade de gastroenterită dacă diagnosticul nu a fost stabilit în prealabil. Adesea se palpează o formațiune

Scanned with OKEN Scanner

inflamatorie. În plus, colecistita acută, ulcerul perforat, pancreatita acută, diverticulita acută, obstrucția intestinală prin strangulare, calculii ureterali și pielonefrita pot determina dificultăți de diagnostic.

TRATAMENT **Apendicita acută**

Dacă se suspectează apendicita acută, 4-6 ore de observație cu examene abdominale seriate sunt întotdeauna mai degrabă benefice decât dăunătoare. Antibioticele nu trebuie administrate când diagnosticul este sub semnul întrebării, deoarece acestea vor masca perforația. Tratamentul unei presupuse apendicite acute este operația timpurie și apendicectomia de îndată ce pacientul poate fi pregătit. Apendicectomia este frecvent realizată laparoscopic și este asociată cu o scădere a utilizării de narcotice postoperator și cu o externare mai rapidă. Este acceptabilă o incidență de 15-20% a unui apendice normal la momentul apendicectomiei pentru a evita perforația. Utilizarea laparoscopiei precoce în loc de observație clinică atentă nu a demonstrat un beneficiu clinic în managementul pacienților cu dureri abdominale nespecifice.

O abordare diferită este indicată în cazul în care o formațiune palpabilă este identificată la 3-5 zile după debutul simptomelor. Această constatare reprezintă, de obicei, prezența unui flegmon sau a unui abces, și complicațiile unei tentative chirurgicale de excizie sunt frecvente. Astfel de pacienți tratați cu antibiotice cu spectru larg, drenajul abceselor > 3 cm, fluide parenterale și repaus digetiv prezintă, de obicei, o rezoluție a simptomelor în decurs de o săptămână. Apendicectomia poate fi efectuată în condiții de siguranță la un interval de 6-12 săptămâni. Un studiu clinic randomizat a demonstrat că antibioticele singure pot trata în mod eficient apendicita acută, neperforată, la 86% dintre pacienții de sex masculin. Cu toate acestea, antibioticele singure au fost asociate cu o rată de recurență mai mare decât atunci când au fost urmate de intervenția chirurgicală. Dacă formațiunea se mărește sau starea pacientului devine mai toxică, abcesul trebuie să fie drenat. Perforația liberă este asociată cu peritonită generalizată și cu complicațiile sale, inclusiv abcese subfrenice, pelviene sau alte abcese care pot fi evitate printr-un diagnostic timpuriu. Rata de mortalitate prin apendicită neperforată este de 0,1%, puțin mai mare decât riscul anesteziei generale; pentru apendicita perforată mortalitatea este de 3% (și poate ajunge la 15% la vârstnici).

PERITONITA ACUTĂ

Peritonita este o inflamație a peritoneului; poate fi localizată sau difuză după locație, acută sau cronică după evoluția naturală și infecțioasă sau aseptică după patogeneză. Peritonita acută este cel mai adesea infecțioasă și este, de obicei, legată de un viscer perforat (și numită *peritonită secundară*). Atunci când nu este identificată nicio sursă intraabdominală, peritonita infecțioasă este numită *primară* sau *spontană*. Peritonită acută este asociată cu scăderea activității motorii intestinale, ceea ce duce la distensia lumenului intestinal cu gaze și fluide (ileus adinamic). Acumularea de lichid în intestin, împreună cu lipsa aportului oral, duc la depleția rapidă a volumului intravascular cu efecte asupra sistemelor cardiac, renal și al altora.

ETIOLOGIE

Agenții infecțioși au acces în cavitatea peritoneală printr-un viscer perforat, o leziune penetrantă a peretelui abdominal sau introducerea externă a unui obiect străin care este sau devine infectat (de exemplu, o peritonită cronică prin cateter de dializă). În absența compromiterii imune, apărarea gazdei este capabilă de eradicarea contaminărilor mici. Afecțiunile cele mai frecvente ce au ca rezultat introducerea bacteriilor în peritoneu sunt rupturile apendiculare, rupturile diverticulare, ulcerul peptic perforat, hernia încarcerată, cangrena veziculei biliare, volvulusul, infarctul intestinal, cancerul, bolile inflamatorii intestinale sau obstrucția intestinală. Totuși, o mare varietate de mecanisme pot avea un rol (**Tabelul 22-2**). Peritonita bacteriană poate, de asemenea, să apară în absența aparentă a unei surse intraperitoneale de bacterii (peritonita bacteriană primară sau spontană). Această afecțiune apare la debutul ascitei și al cirozei hepatice în 90% dintre cazuri, de obicei la pacienții cu ascită cu concentrație scăzută de proteine (<1 g/L) (Cap. 42). Peritonita bacteriană este discutată în detaliu în Cap. 25.

Peritonita aseptică poate fi cauzată de iritația peritoneală prin prezența anormală, în cavitatea peritoneală, a fluidelor fiziologice (de exemplu, suc gastric, bilă, enzime pancreatice, sânge sau urină) sau a unor corpuri străine sterile (de exemplu, bureți sau instrumente chirurgicale, amidon din mănușile chirurgicale) sau ca o complicație a bolilor sistemice rare, precum lupusul eritematos, porfiria sau febra familială mediteraneeană. Cea mai mare iritație chimică a peritoneului este dată de sucul gastric acid și de enzimele pancreatice. Infecția bacteriană secundară este frecventă în peritonita chimică.

MANIFESTĂRI CLINICE

Principalele manifestări clinice ale peritonitei sunt durerea abdominală acută și sensibilitatea abdominală, de obicei însoțite de febră. Localizarea durerii depinde de cauza bolii de bază și dacă inflamația este localizată sau generalizată. Peritonita localizată este mai frecventă în apendicita necomplicată sau în diverticulită și constatările fizice sunt limitate la aria inflamației. Peritonita generalizată este asociată cu răspândirea inflamației și cu sensibilitate abdominală

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 22-2

AFECȚIUNI CARE CONDUC LA PERITONITĂ BACTERIANĂ SECUNDARĂ

Perforația intestinului
- Traumatism cu obiect contondent sau penetrant
- Inflamație
- Apendicită
- Diverticulită
- Ulcer peptic
- Boală intestinală inflamatorie
- Iatrogenic
- Perforație endoscopică
- Pierderi licidiene anastomozice
- Perforație prin cateter
- Vascular
- Embolie
- Ischemie
- Obstrucții
- Aderiuni
- Hernii strangulate
- Volvulus
- Invaginație
- Neoplazii
- Ingerarea unui corp străin, scobitoare, os de pește

Perforația sau pierderi lichidiene ale altor organe
- Pancreas – pancreatită
- Veziculă biliară – colecistită
- Vezică urinară – traumatism, ruptură
- Ficat – pierderi biliare după biopsie
- Trompe uterine – salpingită
- Sângerări în cavitatea peritoneală

Afectarea integrității cavității peritoneale
- Traumatism
- Dializă peritoneală continuă ambulatorie (cateter continuu)
- Chimioterapie intraperitoneală
- Abces perinefritic
- Iatrogenic – postoperator, corp străin

difuză și la destindere. Rigiditatea peretelui abdominal este frecventă atât în peritonita localizată, cât și în cea generalizată. Zgomotele intestinale sunt de obicei, dar nu întotdeauna, absente. Tahicardia, hipotensiunea arterială și semnele de deshidratare sunt de obicei comune. Leucocitoza cu acidoză marcată sunt rezultate de laborator frecvente. Radiografiile pot să arate dilatarea intestinului subțire și gros cu edem al peretelui intestinal. Aerul liber sub diafragm este asociat cu un viscer perforat. CT și/sau ecografia pot identifica prezența lichidului liber sau a abceselor. Când este prezentă ascita, este esențial un diagnostic prin paracenteză cu numărătoarea celulelor (de obicei, > 250 neutrofile/μL în peritonită), cu valori ale proteinelor și ale lactat dehidrogenazei și culturi. La pacienții vârstnici și imunocompromiși, semnele iritației peritoneale sunt mai greu de identificat.

TERAPIE ȘI PROGNOSTIC

Tratamentul se bazează pe rehidratare, corecția dezechilibrelor electrolitice, antibiotice și corecția chirurgicală a defectelor de bază. Rata mortalității la o persoană altfel sănătoasă este de < 10% în cazul peritonitelor necomplicate asociate cu un ulcer perforat sau o ruptură a apendicelui sau a diverticulului. Au fost raportate rate de mortalitate ≥ 40% la persoanele vârstnice, la cei cu alte boli subiacente sau când peritonita a fost prezentă > 48 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A IV-A

INFECȚIILE TRACTULUI DIGESTIV

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 23

BOLILE DIAREICE INFECȚIOASE ACUTE ȘI TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE BACTERIENE

Regina C. LaRocque ■ Edward T. Ryan ■ Stephen B. Calderwood

Variind de la un deranjament ușor până la o afecțiune de deshidratare severă, boala diareică acută este o cauză principală de îmbolnăviri la nivel global, cu 4,6 miliarde episoade estimate pe an în întreaga lume. Bolile diareice ocupă locul al doilea după infecțiile tractului respirator inferior ca cea mai frecventă cauză infecțioasă de deces la nivel mondial. La copiii cu vârsta < 5 ani, boala diareică este o cauză deosebit de importantă de deces. Anual, aproape 2 milioane de copii din această grupă de vârstă mor din cauza bolilor diareice; majoritatea acestor copii sunt săraci și trăiesc în zone cu resurse puține. Contribuind la malnutriție și reducând astfel rezistența la alți agenți infecțioși, boala diareică este, de asemenea, un factor indirect al multor afecțiuni.

Gama largă de manifestări clinice ale bolilor gastrointestinale acute este potrivită cu varietatea agenților infecțioși implicați, inclusiv virusuri, bacterii și agenți patogeni parazitari (**Tabel 23-1**). În acest capitol sunt discutați factorii care permit agenților patogeni gastrointestinali să producă boala, reevaluează mecanismele de apărare ale gazdei și delimitează o abordare pentru evaluarea și tratamentul pacienților care prezintă boală diareică acută. Microorganismele individuale care determină bolile gastrointestinale acute sunt discutate în detaliu în capitolele următoare.

MECANISME PATOGENICE

Patogenii enterici au dezvoltat o varietate de tactici pentru a depăși metodele de apărare ale gazdei. Înțelegerea factorilor virulenți utilizați de aceste microorganisme este importantă în diagnosticul și tratamentul bolii clinice.

Dimensiunea inoculului

Numărul microorganismelor ce trebuie ingerate pentru a determina boala variază considerabil de la o specie la alta. Pentru *Shigella*, *Escherichia coli* enterohemoragică, *Giardia lamblia* sau *Entamoeba*, 10-100 de bacterii sau chisturi pot produce infecție, în timp ce 10^5-10^8 organisme de *Vibrio cholerae* trebuie ingerate pentru a provoca boala. Doza infecțioasă de *Salmonella* variază foarte mult, în funcție de specie, gazdă și vectorul alimentar. Capacitatea microorganismelor de a depăși mecanismele de apărare ale gazdei are implicații importante pentru transmitere; *Shigella*, *E. coli* enterohemoragică, *Entamoeba* și *Giardia* se pot transmite prin contact direct de la persoană la persoană pe când, în unele circumstanțe, *Salmonella* trebuie să crească în alimente pentru câteva ore înainte de a ajunge la o doza infecțioasă eficientă.

Aderența

Multe microorganisme trebuie să adere la mucoasa gastrointestinală ca un prim pas în procesul patogenic; astfel, microorganismele care pot concura cu flora normală intestinală și pot coloniza mucoasa au un important avantaj în determinarea bolii. Proteinele specifice de pe suprafața celulară implicate în atașarea bacteriilor la celulele intestinale sunt determinanți importanți ai virulenței. De exemplu, *V. cholerae* aderă la nivelul marginii în perie a enterocitelor intestinului subțire prin adezine specifice de suprafață, incluzând pilii coreglați prin toxine și alți factori accesori ai colonizării. *E. coli* enterotoxigenică, ce provoacă diaree apoasă, produce o proteină de aderență numită *factor antigen de colonizare*, care este necesar pentru colonizarea intestinului subțire superior de către microorganism anterior producerii de enterotoxine. *E. coli* enteropatogenică, un agent al diareii la copiii mici, și *E. coli* enterohemoragică, ce provoacă colita hemoragică și sindromul hemolitic-uremic, produc factori de virulență care permit acestor organisme să se atașeze la și să șteargă marginea în perie a epiteliului intestinal.

Producerea de toxine

Producerea uneia sau mai multor exotoxine este importantă în patogeneza a numeroase microorganisme enterice.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 23-1

PATOGENII GASTROINTESTINALI CARE DETERMINĂ DIAREE ACUTĂ

MECANISM	LOCALIZARE	AFECȚIUNI	REZULTATELE TESTELOR DIN MATERIILE FECALE	EXEMPLE DE PATOGENI IMPLICAȚI
Neinflamator (enterotoxine)	Intestin subțire proximal	Diaree apoasă	Leucocite fecale absente, lactoferină fecală crescută sau normală	*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* enterotoxigenică (LT și/sau ST), *E. coli* enteroagregantă, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, rotavirusuri, norovirusuri, adenovirusuri enterice, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp. , *Cyclospora* sp. , microsporidii
Inflamator (invazie sau citotoxine)	Colon sau intestin subțire distal	Dizenterie sau diaree inflamatorie	Leucocite polimorfonucleare fecale, creștere substanțială a lactoferinei fecale	*Shigella* spp. , *Salmonella* spp. , *Campylobacter jejuni*, *E. coli* enterohemoragică, E. coli enteroinvazivă, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *A. hydrophila*, *P. shigelloides*, *Entamoeba histolytica*, *Klebsiella oxytoca*
Penetrante	Intestin subțire distal	Febră enterică	Leucocite mononucleare fecale	Salmonella typhi, Y. enterocolitica

***Abrevieri*:** LT, enterotoxină termolabilă; ST, enterotoxină termostabilă.
***Sursă*:** După T. S. Steiner și R. L. Guerrant, *Principles and syndromes of enteric infection*, în *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Disease*, 7th ed, G. L. Mandell et al. (ed.), Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp. 1335-1351.

Astfel de toxine includ *enterotoxinele*, care provoacă diaree apoasă acționând direct asupra mecanismelor secretorii din mucoasa intestinală, *citotoxinele*, care provoacă distrugerea celulelor mucoase și diaree inflamatorie asociată și *neurotoxinele*, care acționează direct asupra sistemului nervos central sau periferic.

Enterotoxina prototip este toxina holerică, o proteină heterodimerică alcătuită dintr-o subunitate A și cinci subunități B. Subunitatea A conține activitatea enzimatică a toxinei, în timp ce subunitatea B pentamerică leagă holotoxina la receptorul de suprafață al enterocitului, gangliozidul G_{M1}. După legarea holotoxinei, un fragment din subunitatea A este translocată prin membrana celulară eucariotă în citoplasmă, unde catalizează ADP-ribozilarea unei proteine de legare GTP și determină activarea persistentă a adenilat ciclazei. Rezultatul final este o creștere a AMP-ului ciclic în mucoasa intestinală, care crește la rândul lui secreția de Cl^- și scade absorbția Na^+, ceea ce duce la o pierdere de lichid și diaree.

Tulpinile de *E. coli* enterotoxigenice pot produce o proteină numită *enterotoxină termolabilă* (LT), care este similară cu toxina holerică și provoacă diaree secretorie prin același mecanism. Alternativ, tulpini de *E. coli* enterotoxigenice pot produce *enterotoxina termostabilă* (ST), o formă care provoacă diaree prin activarea guanilat-ciclazei și creșterea de GMP ciclic intracelular. Unele tulpini de *E. coli* enterotoxigenice produc atât LT, cât și ST.

Citotoxinele bacteriene, în schimb, distrug celulele mucoasei intestinale și produc sindromul dizenteric, cu scaune cu sânge care conțin celule inflamatorii. Patogenii enterici care produc astfel de citotoxine includ *Shigella dysenteriae* tip 1, *Vibrio parahaemolyticus* și *Clostridium difficile*. *S. dysenteriae* tip 1 și tulpinile de *E. coli* producătoare de toxină Shiga produc citotoxine puternice care au fost asociate cu epidemii de colită hemoragică și sindrom hemolitic-uremic.

Neurotoxinele sunt de obicei produse de bacterii din afara gazdei și de aceea determină simptome imediat după ingestie. Sunt incluse aici toxinele stafilococice și de *Bacillus cereus* care acționează la nivelul sistemului nervos central cauzând vărsături.

Invazia

Dizenteria poate rezulta nu numai din producția de citotoxine, dar și din invazia bacteriană și distrugerea celulelor mucoasei intestinale. Infecțiile date de *Shigella* și *E. coli* enteroinvazivă sunt caracterizate prin invazia microorganismelor în celulele epiteliale ale mucoasei, multiplicarea intraepitelială și răspândirea ulterioară la celulele adiacente. *Salmonella* determină diaree inflamatorie prin invazia mucoasei intestinului, dar, în general, nu este asociată cu distrugerea enterocitelor sau cu sindromul clinic complet de dizenterie. *Salmonella typhi* și *Yersinia enterocolitica* pot penetra mucoasa intestinală intactă, se pot multiplica intracelular în plăcile lui Peyer și în ganglionii limfatici intestinali și apoi pot disemina prin sânge pentru a provoca febra tifoidă, un sindrom caracterizat prin febră, cefalee, bradicardie relativă, dureri abdominale, splenomegalie și leucopenie.

Scanned with OKEN Scanner

MECANISMELE DE APĂRARE ALE GAZDEI

Având în vedere numărul enorm de microorganisme ingerate la fiecare masă, o gazdă normală trebuie să lupte cu un flux constant de potențiali patogeni enterici. Studii despre infecții la pacienții cu alterări ale mecanismelor de apărare au condus la o înțelegere mai bună a căilor variate prin care gazda normală se poate proteja împotriva infecțiilor.

Flora normală

Numărul mare de bacterii care populează în mod normal intestinul acționează ca un important mecanism de apărare al gazdei, prevenind colonizarea de către potențialii agenți patogeni enterici. Persoanele cu mai puține bacterii intestinale, cum ar fi copiii care nu au dezvoltat încă o colonizare enterică normală sau pacienții care au primit antibiotice, au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta infecții cu agenți patogeni enterici. Compoziția florei intestinale este la fel de importantă ca și numărul microorganismelor prezente. Mai mult de 99% din flora normală a colonului este formată din bacterii anaerobe, iar pH-ul acid și acizii grași volatili produși de aceste microorganisme par a fi elemente esențiale în rezistența la colonizare.

Acidul gastric

pH-ul acid al stomacului este o barieră importantă pentru agenții patogeni enterici, iar o frecvență crescută a infecțiilor date de *Salmonella*, *G. lamblia*, precum și de o varietate de helminți, a fost raportată la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală gastrică sau sunt aclorhidrici dintr-un alt motiv. Neutralizarea acidului gastric cu antiacide, inhibitori ai pompei de protoni sau blocante H_2 – o practică frecventă în tratamentul pacienților spitalizați – crește riscul de colonizare enterică. În plus, unele microorganisme pot supraviețui acidității extreme a mediului gastric; rotavirusul, de exemplu, este foarte stabil la aciditate.

Motilitatea intestinală

Peristaltismul normal este mecanismul major pentru eliminarea bacteriilor din intestinul subțire proximal. Când motilitatea intestinală este afectată (de exemplu, prin tratarea cu opiacee sau alte medicamente antimotilitate, prin anomalii anatomice sau stări de hipomotilitate), frecvența creșterii exagerate a bacteriilor și a infecției intestinului subțire cu patogeni enterici este crescută. Unii pacienți al căror tratament pentru infecția cu *Shigella* constă în difenoxilat clorhidrat cu atropină (Lomotil) experimentează febră prelungită și răspândirea microorganismelor, în timp ce pacienții tratați cu opiacee pentru gastroenterită ușoară cu *Salmonella* au o frecvență mai mare a bacteriemiei decât cei care nu sunt tratați cu opiacee.

Imunitatea

Atât răspunsurile imune celulare, cât și producerea de anticorpi joacă un rol important în protecția împotriva infecțiilor enterice. Imunitatea umorală la agenții patogeni enterici este formată din IgG și IgM sistemice, precum și din IgA secretorie. Sistemul imunitar al mucoaselor poate fi prima linie de apărare împotriva multor patogeni gastrointestinali. Legarea antigenelor bacteriene la suprafața luminală a celulelor M din intestinul subțire distal și prezentarea ulterioară a antigenelor către țesutul limfoid subepitelial duc la proliferarea limfocitelor sensibilizate. Aceste limfocite circulă și populează toate țesuturile mucoase ale corpului ca celule plasmatice secretoare de IgA.

Determinanții genetici

Variația genetică a gazdei influențează sensibilitatea la bolile diareice. Persoanele cu grupa de sânge 0 prezintă o sensibilitate crescută la boli cauzate de *V. cholerae*, *Shigella*, *E. coli* O157 și norovirus. Polimorfismele genelor care codifică mediatorii inflamatori au fost asociate cu infecția cu *E. coli* enteroagregantă, *E. coli* producătoare de enterotoxine, *Salmonella*, *C. difficile* și *V. cholerae*.

ABORDAREA PACIENTULUI **Diareea infecțioasă sau toxiinfecția alimentară bacteriană**

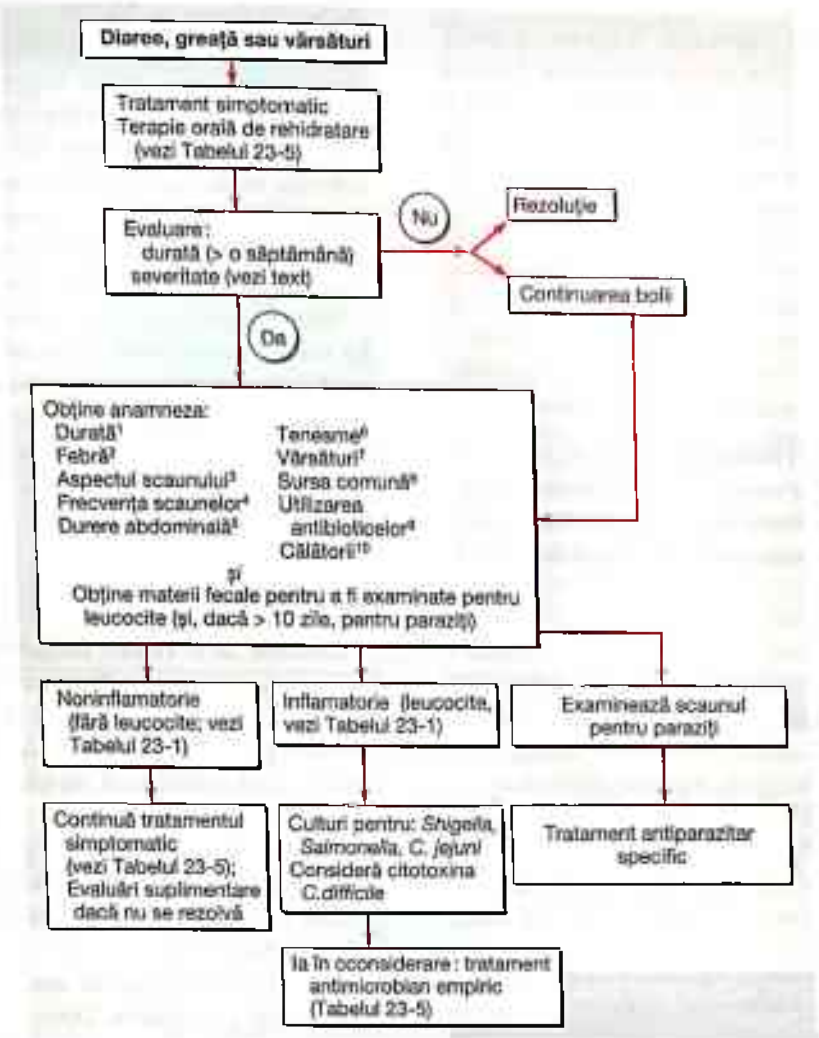
Abordarea pacientului cu posibilă diaree infecțioasă sau toxiinfecție alimentară bacteriană este prezentată în **Fig. 23-1.**

ANAMNEZA Răspunsurile la întrebările cu mare valoare discriminatorie pot restrânge rapid gama de cauze posibile ale diareei și ajută să se determine dacă este nevoie de tratament. Elementele importante ale anamnezei sunt detaliate în Fig. 23-1.

EXAMENUL FIZIC Examinarea pacienților pentru semne de deshidratare oferă informații esențiale despre severitatea bolii diareice și necesitatea de terapie rapidă. Deshidratarea ușoară este indicată de sete, uscăciune a gurii, scăderea transpirației axilare, scăderea volumului de urină și o ușoară scădere în greutate. Semnele de deshidratare moderată includ scăderea tensiunii arteriale ortostatice, pierderea elasticității pielii și ochi înfundați (sau, la sugari, o fontanelă deprimată). Semnele de deshidratare severă includ letargie, sedare, puls slab, hipotensiune arterială și șoc.

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ După ce severitatea bolii este evaluată, medicul trebuie să distingă între bolile *inflamatorii* și *neinflamatorii*. Utilizând anamneza și caracteristicile epidemiologice ale cazului ca ghid, clinicianul poate evalua rapid necesitatea unor eforturi suplimentare pentru a defini o anumită etiologie și pentru intervenție terapeutică. Examinarea unei probe de scaun

Scanned with OKEN Scanner



Algoritm clinic de abordare a pacienților cu diaree infecțioasă dobândită în comunitate sau cu toxiinfecție alimentară bacteriană. Cheie pentru indici: **1.** Diareea cu durata > 2 săptămâni este în general definită ca fiind cronică; în astfel de situații, multe dintre cauzele de diaree acută sunt mult mai puțin probabile, și un nou spectru de cauze trebuie să fie luat în considerarare. **2.** Adesea, febra sugerează boală invazivă, deși febra și diareea pot fi rezultatul unei infecții din afara tractului gastrointestinal, precum malaria. **3.** Materiile fecale care conțin sânge sau mucus indică ulcerația intestinului gros. Scaunele cu sânge fără leucocite fecale ar trebui să alerteze laboratorul despre o posibilă infecție cu *Escherichia coli* enterohemoragică producătoare de toxină Shiga. Scaunele voluminoase decolorate sugerează un proces al intestinului subțire care determină malabsorbție. Scaunele profuze „în apă de orez" sugerează holeră sau sau un proces toxigenic similar. **4.** Scaunele frecvente într-o perioadă dată pot constitui primul semn de avertisment pentru o deshidratare iminentă. **5.** Durerea abdominală poate fi foarte severă în procesele inflamatorii precum cele cauzate de *Shigella, Campylobacter* și toxine necrotizante. Crampele dureroase ale mușchilor abdominali, date de pierderile electrolitice, pot apărea în cazurile severe de holeră. Balonarea este frecventă în giardiază. Un sindrom asemănător apendicitei ar trebui să îndrume spre o cultură de *Yersinia enterocolitica* cu mărire la rece. **6.** Tenesmele (spasme rectale dureroase cu o nevoie urgentă de defecare, dar cu o eliminare scăzută de materii fecale) sunt caracteristice cazurilor cu proctită precum în shigeloză sau amebiază. **7.** Vărsăturile implică o infecție acută (de exemplu, boală mediată de toxine sau toxiinfecție alimentară), dar pot fi, de asemenea, predominante într-o varietate de afecțiuni sistemice (de exemplu, malarie) sau în obstrucția intestinală. **8.** Întrebarea pacienților dacă cineva dintre cei cunoscuți este bolnav reprezintă o măsură mai eficientă de identificare a sursei comune decât realizarea unei liste cu alimentele recent consumate. Dacă o sursă comună pare probabilă, alimente specifice pot fi investigate. Vezi textul pentru o discuție despre toxiinfecțiile alimentare bacteriene. **9.** Terapia antibiotică recentă sau o istorie recentă de tratament sugerează diaree cu *Clostridium difficile* (Cap. 24). Opriți tratamentul antibiotic dacă este posibil și luați în considerare testul pentru toxinele *C. difficile*. Utilizarea antibioticelor poate crește riscul pentru alte infecții precum salmoneloza. **10.** Vezi textul pentru o discuție despre diareea călătorului. (După T.S. Steiner, R.L. Guerrant: *Principles and syndromes of enteric infection*, în *Mendell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. G.L. Mendell et al. (ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp. 1335-1351; R.L. Guerrant, D.A. Bobak: N Engl J Med 325:327, 1991; cu permisiune.)

Scanned with OKEN Scanner

poate suplimenta datele anamnezei. Scaunele cu sânge sau cu mucus sugerează un proces inflamator. Un test pentru leucocitele fecale (pregătirea unui frotiu subțire din scaun pe o lamelă de sticlă, adăugarea unei picături de albastru de metilen și examinarea reziduului umed) poate sugera boală inflamatorie la pacienții cu diaree, deși valoarea predictivă a acestui test este încă dezbătută. Un test pentru lactoferină fecală, care este un marker al leucocitelor fecale, este mai sensibil și este disponibil în teste în format cu aglutinare cu latex și imunoenzimatic. Cauzele de diaree acută infecțioasă, clasificate ca inflamatorii și neinflamatorii, sunt enumerate în Tabelul 23-1.

COMPLICAȚII POSTDIAREE Complicațiile cronice pot urma rezoluția unui episod de diaree acută. Clinicianul ar trebui să întrebe despre bolile diareice anterioare, dacă sunt observate afecțiunile listate în **Tabelul 23-2.**

EPIDEMIOLOGIE

Istoricul călătoriilor

Dintre cele câteva milioane de oameni care călătoresc anual din țările temperate industrializate în regiunile tropicale din Asia, Africa și America Centrală și de Sud în fiecare an, 20-50% experimentează un debut brusc de crampe abdominale, anorexie, diaree apoasă; de aceea, *diareea călătorului* este cea mai frecventă boală infecțioasă legată de călătorii. Timpul de debut este de 3 zile până la 2 săptămâni după sosirea călătorului într-o regiune cu resurse sărace; cele mai multe cazuri încep în primele 3-5 zile. Boala este, în general, autolimitantă, cu durata de 1-5 zile. Rata ridicată de diaree în rândul călătorilor în zonele subdezvoltate este legată de ingestia de alimente sau apă contaminate.

Microorganismele care determină diareea călătorului variază considerabil cu locația (**Tabelul 23-3**), la fel și modelul rezistenței antimicrobiene. În toate zonele, tulpinile de *E. coli* enterotoxigene și enteroagregante sunt cel mai frecvent izolate de la persoanele cu sindromul clasic secretor al diareei călătorului. Infecția cu *Campylobacter jejuni* este deosebit de frecventă în Asia.

TABEL 23-2

COMPLICAȚII POSTDIAREE ALE AFECȚIUNILOR DIAREICE ACUTE INFECȚIOASE

COMPLICAȚII	COMENTARII
Diareea cronică • Deficit de lactază • Suprainfecție bacteriană a intestinului subțire • Sindrom de malabsorbție (sprue celiac sau tropical)	Apare la aprox. 1% dintre călătorii cu diaree acută • Protozoarele reprezintă aprox. 1/3 dintre cazuri
Prezentarea inițială sau exacerbarea bolii inflamatorii intestinale	Poate fi precipitată de diareea călătorului
Sindromul intestinului iritabil	Apare la aprox. 10% dintre călătorii cu diareea călătorului
Artrita reactivă (anterior cunoscută ca sindrom Reiter)	În special, probabil, după infecția cu microorganisme invazive (*Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia*)
Sindrom hemolitic-uremic (anemie hemolitică, trombocitopenie și insuficiență renală)	Apare după infecția cu bacterii producătoare de toxine Shiga (*Shigella dysenteriae* tip 1și *Escherichia coli* enterohemoragică)
Sindrom Guillain-Barré	În special, probabil, după infecția cu *Campilobacter*

Localizarea

Centrele de zi au rate deosebit de ridicate ale atacurilor de infecții enterice. Rotavirusul este cel mai frecvent în rândul copiilor cu vârsta < 2 ani, cu rate de atac de 75-100% printre cei expuși. *G. lamblia* este mai frecventă în rândul copiilor mai mari, cu rate de atac ceva mai reduse. Alte microorganisme comune, de multe ori răspândite pe cale fecal-orală sunt *Shigella, C. jejuni* și *Cryptosporidium*. O trăsătură caracteristică a infecției la copiii care participă la centrele de zi este rata secundară mare a cazurilor la membrii familiilor.

În mod similar, spitalele sunt locuri în care infecțiile enterice sunt concentrate. Diareea este una dintre cele mai comune manifestări ale infecțiilor nosocomiale. *C. difficile* este cauza predominantă a diareei nosocomiale în rândul adulților din Statele Unite. *Klebsiella oxytoca* a fost identificată ca etiologie a colitei hemoragice asociată antibioticelor. Patogenii virali, în special rotavirusul, se pot răspândi rapid în secțiile de pediatrie. *E. coli* enteropatogenă a fost asociată cu focarele de diaree din secțiile pentru nou-născuți. O treime dintre pacienții vârstnici din instituțiile de îngrijire dezvoltă o boală diareică semnificativă în fiecare an; mai mult de jumătate dintre aceste cazuri sunt cauzate de citotoxina produsă de *C. difficile*. Terapia antimicrobiană poate predispune la colită pseudomembranoasă prin modificarea florei normale a colonului și care permite multiplicarea lui *C. difficile* (Cap. 24).

Vârsta

La nivel global, cea mai mare morbiditate și mortalitate din cauza patogenilor enterici vizează copiii cu vârsta < 5 ani. Sugarii hrăniți natural sunt protejați de alimentele și apa contaminate și capătă o anumită protecție datorită anticorpilor materni, dar riscul lor de infecție crește dramatic în momentul diversificării. Expunerea la rotavirus este universală, cei mai mulți copii experimentând prima lor infecție în primul sau cel de-al doilea an de viață. Copiii mai

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 23-3
CAUZE ALE DIAREII CĂLĂTORULUI

AGENT ETIOLOGIC	PROCENT APROXIMATIV AL CAZURILOR	COMENTARII
BACTERII	**50-75**	
Escherichia coli enterotoxigenă	10-45	Singurul cel mai important agent
E. coli enteroagregantă	5-35	Agent patogen ce apare cu o distribuție în întreaga lume
Campylobacter jejuni	5-25	Mai frecvent în Asia
Shigella	0-15	Cauza majoră a dizenteriei
Salmonalla	0-15	
Altele	0-5	Incluzând *Aeromonas, Plesiomonas* și *Vibrio cholerae*
VIRUSURI	**0-20**	
Norovirus	0-10	Asociat cu vasele de croazieră
Rotavirus	0-5	Frecvent în special la copii
PARAZIȚI	**0-10**	
Giardia lamblia	0-5	Afectează excursioniștii și pe cei care campează, care beau din izvoare cu apă dulce, rezerve de apă contaminată din Rusia
Cryptosporidium	0-5	Rezistentă la tratamentul cu clor
Entamoeba hystolitica	<1	
Cyclospora	<1	
ALTELE	**0-10**	
Intoxicație alimentară acută[a]	0-5	
Niciun patogen identificat	10-50	

[a] Pentru agenți etiologici, vezi Tabelul 23-4
Sursă: După D.R. Hill et al.: *Clin Infect Dis* 43:1499, 2006.

mari și adulții sunt infectați mai frecvent cu norovirus. Alte microorganisme cu rate mai mari de infecție în rândul copiilor în comparație cu adulții includ *E. coli* enterohemoragică, enterotoxigenică și enteropatogenică, *Shigella, C. jejuni* și *G. lamblia*.

Statusul imun al gazdei

Gazdele imunocompromise au un risc ridicat al diareii infecțioase acute și cronice. Persoanele cu defecte ale imunității mediate celular (inclusiv cele cu SIDA) au un risc deosebit de ridicat al enteropatiilor invazive, inclusiv salmoneloza, listerioza și criptosporidioza. Persoanele cu hipogamaglobulinemie au un risc deosebit de colită cu *C. difficile* și giardioză. Pacienții cu cancer sunt mai susceptibili de a dezvolta infecții cu *C. difficile* în urma chimioterapiei și a spitalizărilor frecvente. Diareea infecțioasă poate pune viața în pericol la gazdele imunocompromise, prin complicații incluzând bacteriemie și însămânțarea metastatică a infecției. În plus, deshidratarea poate compromite funcția renală și poate crește toxicitatea medicamentelor imunosupresoare.

Toxiinfecția alimentară bacteriană

Dacă anamneza și examenul materiilor fecale indică o etiologie neinflamatorie a diareii și dacă există dovezi ale unui focar cu o sursă comună, întrebările privind ingestia anumitor alimente și momentul debutului diareii după o masă pot oferi indicii despre cauza bacteriană a bolii. Posibilele cauze ale toxiinfecțiilor alimentare sunt prezentate în **Tabelul 23-4**.

Boala bacteriană cauzată de o enterotoxină elaborată în afara gazdei, precum *Staphylococcus aureus* sau *B. cereus*, are cea mai scurtă perioadă de incubare (1-6 ore) și, în general, durează < 12 ore. Cele mai multe cazuri de toxiinfecții alimentare stafilococice sunt cauzate de contaminarea de la purtători umani infectați. Stafilococii se pot multiplica la o gamă largă de temperaturi; astfel, dacă mâncarea este lăsată să se răcească lent și rămâne la temperatura camerei după gătit, microorganismele vor avea posibilitatea de a produce enterotoxine. Focarele ce apar după picnicuri unde au fost servite salată de cartofi, maioneză și produse de patiserie cu smântână reprezintă exemplele clasice ale toxiinfecțiilor alimentare stafilococice. Diareea, greața, vărsăturile, crampele abdominale sunt frecvente, în timp ce febra este mai rară.

B. cereus poate produce fie un sindrom cu o scurtă perioadă de incubație – forma emetică mediată de o enterotoxină de tip stafilococic –, fie unul cu o durată mai lungă a perioadei de incubație (8-16 ore) – forma diareică, determinată de o enterotoxină asemănătoare cu *E. coli* LT, în care diareea și crampele abdominale sunt caracteristice, dar vărsăturile sunt mai puțin frecvente. Forma emetică a intoxicației alimentare cu *B. cereus* este asociată cu orezul prăjit contaminat; microorganismul este frecvent în orezul nefiert și sporii săi rezistenți la căldură supraviețuiesc fierberii. Dacă orezul fiert nu este refrigerat, sporii pot germina și pot produce toxina. Prăjirea înaintea servirii nu distruge toxina preformată, stabilă termic.

Toxiinfecția alimentară cauzată de *Clostridium perfringens* are, de asemenea, o perioadă de incubație puțin mai lungă (8-14 ore) și apare prin supraviețuirea sporilor rezistenți la căldură din carnea sau legumele insuficient preparate. După ingestie, toxina este produsă în tractul intestinal, provocând crampe abdominale moderat severe și diaree; vărsăturile sunt rare, așa cum este și febra. Boala este autolimitantă, rareori durând > 24 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 23-4

TOXIINFECȚII ALIMENTARE BACTERIENE

PERIOADA DE INCUBAȚIE, MICROORGANISM	SIMPTOME	SURSE ALIMENTARE FRECVENTE
1-6 ore		
Staphyloccocus aureus	Greață, vărsături, diaree	Șuncă, carne de pasăre, salată de cartofi sau ouă, maioneză, produse de patiserie cu smântână
Bacillus aureus	Greață, vărsături, diaree	Orez prăjit
8-16 ore		
Clostridium perfringens	Crampe abdominale, diaree (rar, vărsături)	Carne de vită, de pasăre, legume, sosuri
B. cereus	Crampe abdominale, diaree (rar, vărsături)	Carne, vegetale, fasole uscată, cereale
>16 ore		
Vibrio cholerae	Diaree apoasă	Fructe de mare, apă
Escherichia coli enterotoxigenă	Diaree apoasă	Salate, brânză, carne, apă
E. coli enterohemoragică	Diaree hemoragică	Carne de vită prospătă și la grătar, salam, lapte proaspăt, vegetale crude, suc de mere
Salmonella spp.	Diaree inflamatorie	Carne de vită, de pasăre, ouă, produse lactate
Campylobacter jejuni	Diaree inflamatorie	Carne de pasăre, lapte proaspăt
Shigella spp.	Dizenterie	Salată de cartofi sau de ouă, salată, vegetale crude
Vibrio parahaemolyticus	Dizenterie	Moluște, crustacee

Nu toate toxiinfecțiile alimentare au o cauză bacteriană. Agenții nebacterieni ai intoxicațiilor alimentare cu o perioadă scurtă de incubație includ capsaicina, care se găsește în ardeiul iute, precum și o varietate de toxine aflate în pește și fructe de mare.

TESTE DE LABORATOR

Multe cazuri de diaree neinflamatorie sunt autolimitante sau pot fi tratate empiric și, în aceste cazuri, clinicianul nu are nevoie să identifice etiologia specifică. *E. coli* potențial patogenică nu poate fi deosebită de flora normală din fecale în cultura de rutină, iar testele pentru a detecta enterotoxinele nu sunt disponibile în cele mai multe laboratoare clinice. În situațiile în care holera este o preocupare, materiile fecale ar trebui cultivate pe medii selective precum tiosulfat-citrat-bilă săruri-zaharoză (TCBS) sau agar tellurite-taurocolat-gelatină (TTG). Un test cu aglutinare latex a făcut practică detectarea rapidă a rotavirusului în scaun pentru multe laboratoare, în timp ce reacția în lanț a polimerazei revers-transcriptazei și testele enzimatice cu antigene specifice au fost dezvoltate pentru identificarea norovirusului. Specimene din fecale ar trebui să fie examinate prin teste rapide pe bază de imunofluorescență sau (mai puțin sensibil) prin microscopie standard pentru chisturi de *Giardia* sau *Cryptosporidium*, dacă nivelul de suspiciune clinică în ceea ce privește implicarea acestor microorganisme este mare.

La toți pacienții cu febră și semne de boală inflamatorie dobândită în afara spitalului se examinează materiile fecale cultivate pentru *Salmonella*, *Shigella* și *Campylobacter*. *Salmonella* și *Shigella* pot fi selectate pe agar MacConkey ca și colonii non-lactoză-fermentate (incolore) sau pot fi cultivate pe agar *Salmonella-Shigella* sau în bulion îmbogățit cu selenit, ambele inhibând cele mai multe microorganisme cu excepția acestor agenți patogeni. Evaluarea diareii nosocomiale ar trebui să se concentreze inițial pe *C. difficile*; culturile din scaun pentru alți agenți patogeni, în aceste cazuri, au un randament extrem de scăzut și nu sunt cost-eficiente. Toxinele A și B produse de tulpini patogene de *C. difficile* pot fi detectate prin teste rapide imunoenzimatice și teste de aglutinare latex (Cap. 24). Izolarea *C. jejuni* necesită inocularea materiilor fecale proaspete pe medii de cultură selective și incubarea la 42°C într-o atmosferă microaerofilică. În multe laboratoare din Statele Unite, *E. coli* O157: H7 este printre cei mai frecvenți patogeni izolați din scaunele vizibil hemoragice. Tulpinile de acest serotip enterohemoragic pot fi identificate în laboratoarele de specialitate prin serotipizare, dar, de asemenea, pot fi identificate prezumtiv în laboratoare de spital ca și colonii lactozo-fermentatoare, indol-pozitive de sorbitol nonfermentatoare (colonii albe)

Scanned with OKEN Scanner

pe plăci MacConkey cu sorbitol. Dacă prezentarea clinică sugerează posibilitatea unei amebiaze intestinale, scaunul ar trebui să fie examinat printr-un test de detectare rapidă a antigenului sau prin microscopie (mai puțin sensibil).

TRATAMENT Diareea infecțioasă sau toxiinfecția alimentară bacteriană

În multe cazuri, un diagnostic specific nu este necesar sau nu este disponibil pentru a ghida tratamentul. Medicul poate folosi informațiile obținute din anamneză, din examenul scaunului și din evaluarea severității deshidratării. Regimurile empirice pentru tratarea diareii călătorului sunt enumerate în **Tabelul 23-5**. Baza tratamentului este rehidratarea adecvată. Tratamentul holerei și al altor boli diareice cu deshidratare a fost revoluționat prin promovarea soluțiilor de rehidratare orală (ORS), a căror eficacitate depinde de faptul că absorbția apei și a sodiului, facilitată de glucoză în intestinul subțire, rămâne intactă în prezența toxinei holerei. Utilizarea ORS a redus ratele de mortalitate prin holeră de la > 50% (în cazuri netratate) la < 1%. Sunt folosite mai multe formule de ORS. Preparatele inițiale s-au bazat pe tratarea pacienților cu holeră și au inclus o soluție ce conține 3,5 g de clorură de sodiu, 2,5 g de bicarbonat de sodiu, 1,5 g de clorură de potasiu și 20 g de glucoză (sau 40 g de sucroză) per litru de apă. Un astfel de preparat poate fi utilizat în continuare pentru tratamentul holerei severe. Totuși, multe cauze de diaree secretorie sunt asociate cu o pierdere mai scăzută a electroliților decât apare în holeră; începând din anul 2002, Organizația Mondială a Sănătății recomandă ORS cu „osmolaritate redusă/săruri reduse"

TABEL 23-5

TRATAMENTUL DIAREII CĂLĂTORULUI PE BAZA CARACTERISTICILOR CLINICE[a]

SINDROM CLINIC	TRATAMENT SUGERAT
Diaree apoasă (fără sânge în scaun, fără febră), 1 sau 2 scaune nelegate pe zi, fără simptome enterice dureroase	Lichide orale (soluții de rehidratare orală, Pedialyte, Lytren sau apă minerală aromatizată) și biscuiți sărați
Diaree apoasă (fără sânge în scaun, fără febră), 1 sau 2 scaune nelegate pe zi, cu simptome enterice dureroase	Subsalicilat de bismut (pentru adulți): 30 mL sau 2 tablete (262 mg/tabletă) la fiecare 30 de minute câte 8 doze; sau loperamidă[b]: 4 mg inițial, urmate de 2 mg după fiecare pasaj de scaun nelegat, fără a se depăși 8 tablete (16 mg) pe zi (doza prescrisă), sau 4 tablete (8 mg) pe zi (doza fără prescripție). Medicamentele pot fi luate pentru 2 zile.
Diaree apoasă (fără sânge în scaun, fără durere abdominală, fără febră), > 2 scaune nelegate pe zi	Medicamente antibacteriene[c] plus (pentru adulți) loperamidă[b] (vezi doza mai sus)
Dizenterie (pasajul scaunelor cu sânge) sau febră (> 37,8°C)	Medicamente antibacteriene[c]
Vărsături, diaree minimă	Subsalicilat de bismut (pentru adulți, vezi doza mai sus)
Diaree la copii (< 2 ani)	Lichide și electroliți (soluții de rehidratare orală, Pedialyte, Lytren), continuă alimentarea, în special alimentația la sân, solicită asistență medicală pentru deshidratare moderată, febră cu durată > 24 ore, scaune cu sânge sau diaree ce durează mai mult de câteva zile

[a] Toți pacienții ar trebui să ia lichide orale (Pedialyte, Lytren sau apă minerală aromatizată) și biscuiți sărați. Dacă diareea devine moderată sau severă, dacă febra persistă sau dacă apar scaune cu sânge sau deshidratare, pacientul ar trebui să solicite asistență medicală.

[b] Loperamida nu ar trebui să fie folosită de pacienții cu febră sau dizenterie, utilizarea sa poate prelungi diareea la pacienții infectați cu *Shigella* sau alte microorganisme invazive.

[c] Medicamentele antibacteriene recomandate sunt următoarele:

Călătorie în țări cu risc înalt, altele decât Tailanda:

Adulți: (1) O fluorochinolonă precum ciprofloxacină, 750 mg în doză unică sau 500 mg de 2 ori pe zi, 3 zile, levofloxacină, 500 mg în doză unică sau 500 mg de 4 ori pe zi, 3 zile, sau norfloxacină, 800 mg în doză unică sau 400 mg de 2 ori pe zi, 3 zile

(2) Azitromicină, 1 000 mg în doză unică sau 500 mg de 4 ori pe zi, 3 zile.

(3) Rifaximină, 200 mg de 3 ori pe zi sau 400 mg de 2 ori pe zi, 3 zile (nerecomandată pentru utilizarea în dizenterie).

Copii: azitromicină, 10 mg/kgcorp/zi, 1,5 mg/kgcorp/zi în zilele 2 și 3 dacă diareea persistă.

Agent alternativ: furazolidon, 7,5 mg/kg pe zi divizate în 4 doze, 5 zile.

Călătorie în Tailanda (cu risc pentru Campylobacter rezistentă la fluorochinolone):

Adulți: azitromicină (vezi mai sus dozele pentru adulți). Agent alternativ: o fluorochinolonă (la dozele de mai sus pentru adulți).

Copii: la fel ca la copiii care călătoresc în alte zone (vezi mai sus).

Sursă: După D.R. Hill et al.: *Clin Infect Dis* 43:1499, 2006.

Scanned with OKEN Scanner

care sunt mai bine tolerate și mai eficiente decât ORS clasice. Acest preparat conține 2,6 g de clorură de sodiu, 2,9 g de citrat trisodic, 1,5 g de clorură de potasiu și 13,5 g de glucoză (sau 27 g de sucroză) per litru de apă. Formulele ORS care conțin orez sau cereale ca sursă de carbohidrați pot fi chiar mai eficiente decât soluțiile pe bază de glucoză. Pacienții grav deshidratați sau cei care nu pot primi tratament p.o. din cauza vărsăturilor trebuie să primească soluții i.v. cum ar fi Ringer lactat.

Deși cele mai multe forme secretorii de diaree a călătorului (de obicei din cauza *E. coli* enterotoxigenică sau enteroagregantă, sau *Campylobacter*) pot fi tratate eficient cu rehidratare, subsalicilat de bismut sau agenți antiperistaltici, agenții antimicrobieni pot scurta durata bolii de la 3-4 zile până la 24-36 de ore. Modificările în dietă nu s-au dovedit a avea un impact asupra duratei bolii, deși eficacitatea probioticelor continuă să fie dezbătută. Cele mai multe persoane care se prezintă cu dizenterie (diaree cu sânge și febră) ar trebui să fie tratate empiric cu un agent antimicrobian (de exemplu, o fluorochinolonă sau macrolidă) în cursul analizei microbiologice a materiilor fecale. Persoanele cu shigeloză ar trebui să urmeze un tratament de 3 până la 7 zile. Persoanele infecate cu *Campylobacter* beneficiază, de asemenea, de terapia antimicrobiană. Din cauza creșterii rezistenței a *Campylobacter* la fluorochinolone, mai ales în unele zone din Asia, un antibiotic macrolidic, cum ar fi eritromicina sau azitromicina, poate fi de preferat pentru această infecție.

Tratamentul salmonelozei trebuie să fie adaptat pacientului. Deoarece administrarea agenților antimicrobieni prelungește adesea colonizarea intestinală cu *Salmonella*, aceste medicamente sunt, de obicei rezervate pentru persoanele cu risc crescut de complicații de la salmoneloza diseminată, precum copiii mici, pacienții cu dispozitive de protezare, pacienții vârstnici și persoanele imunocompromise. Agenții antimicrobieni nu ar trebui administrați la persoanele (în special copiii) la care infecția cu *E. coli* enterohemoragică este suspectată. Studii de laborator ale tulpinilor *E. coli* enterohemoragică au demonstrat că un număr de antibiotice induce replicarea lambdoidelor bacteriofage producătoare de toxină Shiga, astfel crescând semnificativ producția de toxine de către aceste tulpini. Studiile clinice au susținut aceste rezultate de laborator, și antibioticele pot crește de douăzeci de ori riscul de sindrom hemolitic-uremic și de insuficiență renală în timpul infecției cu *E. coli* enterohemoragică. Un indiciu clinic în diagnosticul ulterior al infecției este diareea cu sânge, cu febră scăzută sau absentă.

PROFILAXIA

Îmbunătățirea igienei, pentru a limita răspândirea fecal-orală a patogenilor enterici, este necesară în cazul în care prevalența bolilor diareice se va reduce în mod semnificativ în țările în curs de dezvoltare. Călătorii își pot reduce riscul de diaree prin consumul numai de mâncare caldă, proaspăt gătită, prin evitarea legumelor crude, a salatelor și a fructe nedecojite și prin consumul numai de apă fiartă sau apă tratată și evitarea de gheață. S-a constatat că puțini turiști aderă la aceste restricții dietetice. Subsalicilatul de bismut este un agent ieftin pentru profilaxia diareii călătorului; se administrează în doză de 2 tablete (525 mg), de patru ori pe zi. Tratamentul pare a fi eficace și sigur până la 3 săptămâni, dar pot apărea evenimente adverse, cum ar fi înnegrirea temporară a limbii și tinitusul. O meta-analiză sugerează că probioticele pot reduce riscul de diaree a călătorului cu aproximativ 15%. Agenții antimicrobieni administrați profilactic, deși eficienți în general, nu sunt recomandați pentru prevenirea diareii călătorului cu excepția călătorilor imunodeprimați sau care au alte boli subiacente care îi plasează la risc crescut al morbidității pentru infecțiile gastrointestinale. Riscul de reacții adverse și posibilitatea de a dezvolta o infecție cu un microorganism rezistent la medicamente sau cu mai multe bacterii dăunătoare, invazive face mai rezonabilă instituirea unui tratament empiric de scurtă durată dacă apar simptome. Dacă este indicată profilaxia, antibioticul neabsorbabil rifaximină poate fi luat în considerare pentru a fi utilizat în regiuni precum America Latină și Africa, unde *E. coli* neinvaziv predomină drept cauză a diareii călătorului. Rifaximina nu este eficientă împotriva enteropatogenilor invazivi.

Posibilitatea de a exercita un impact major la nivel mondial asupra morbidității și a mortalității asociate cu bolile diareice a condus la eforturi intense pentru a dezvolta vaccinuri eficiente împotriva patogenilor enterici bacterieni și virali. Un vaccin eficient pentru rotavirus este disponibil în prezent. Vaccinuri împotriva *S. typhi* și *V. cholerae* sunt, de asemenea, disponibile, deși protecția pe care o oferă este incompletă și/sau de scurtă durată. În prezent, nu există niciun vaccin disponibil comercial eficient împotriva *Shigella*, *E. coli* enterotoxigenică, *Campylobacter*, *Salmonella* nontifică, norovirus sau a paraziților intestinali.

MULȚUMIRI

Contribuțiile substanțiale ale dr. Joan R. Butterton, un autor al acestui capitol în edițiile anterioare ale *Harrison's Principles of Internal Medicine*, sunt apreciate cu recunoștință.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 24

INFECȚIA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, INCLUSIV COLITA PSEUDOMEMBRANOASĂ

Dale N. Gerding ■ Stuart Johnson

DEFINIȚIE

Infecția cu *Clostridium difficile* (CDI) este o afecțiune colonică unică dobândită aproape exclusiv în asociere cu utilizarea medicamentelor antimicrobiene și consecutiv modificării florei colonice normale. Cea mai frecvent diagnosticată boală diareică dobândită în spital, CDI apare prin ingestia sporilor de *C. difficile* care vegetează, se multiplică și secretă toxine, determinând diaree și colită pseudomembranoasă (PMC).

ETIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

C. difficile este un bacil obligatoriu anaerob, Gram pozitiv, sporulat, ai cărui spori sunt foarte răspândiți în natură, în special în mediul spitalicesc și în instituțiile de îngrijire a bolnavilor cronici. CDI apare mai frecvent în spitale și în azile, unde nivelul de utilizare a medicamentelor antimicrobiene este ridicat, iar mediul este contaminat cu spori de *C. difficile*.

Clindamicina, ampicilina și cefalosporinele au fost primele antibiotice asociate cu *C. difficile*. A doua și a treia generație de cefalosporine, în special cefotaximul, ceftriaxona, cefuroximul și ceftazidima, sunt agenți frecvent responsabili de această afecțiune, iar fluorochinolonele (ciprofloxacina, levofloxacina și moxifloxacina) sunt cea mai recentă clasă de medicamente implicată în focarele spitalicești. Combinațiile penicilină-inhibitor de β lactamază precum ticarcilina/clavulanat și piperacilina/tazobactam au un risc semnificativ mai mic. Totuși, toate antibioticele, inclusiv vancomicina și metronidazolul (agenții cel mai frecvent utilizați pentru tratarea CDI), au fost incriminate de a avea un risc ulterior de CDI. Cazuri rare sunt raportate la pacienți care nu au fost expuși anterior la antibiotic.

C. difficile este dobândit exogen, cel mai frecvent în spital sau în căminele de bătrâni și este transportat în materiile fecale ale pacienților simptomatici și asimptomatici. Rata colonizării este adesea ≥ 20% la pacienții adulți internați > o săptămână; în schimb, rata este de 1-3% la rezidenții dintr-o comunitate. Debutul CDI într-o comunitate fără internări recente justifică probabil ≤ 10% dintre cazuri. Riscul dobândirii *C. difficile* crește proporțional cu durata spitalizării. Sunt foarte frecvenți purtătorii nou-născuți sănătoși asimptomatici de *C. difficile* fecal, cu o rată ce depășește adesea 50% în primele 6 luni de viață, dar afecțiunea asociată, în această populație, este rară. Sporii de *C. difficile* se găsesc pe suprafețele din mediu (unde microorganismul poate rezista câteva luni) și pe mâinile personalului medical care nu reușește să practice o bună igienă a mâinilor. Epidemiile spitalicești de CDI au fost atribuite atât unei singure tulpini de *C. difficile*, cât și mai multor tulpini prezente simultan. Alți factori de risc identificați pentru CDI includ vârsta înaintată, afecțiuni de bază severe, intervenții chirurgicale gastrointestinale, utilizarea termometrelor rectale electronice, nutriția enterală și tratamentul antiacid. Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni poate fi un factor de risc, dar riscul este probabil scăzut și nu sunt date sigure care să implice acești agenți la pacienți care nu au primit deja antibiotice.

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Sporii de *C. difficile* toxigenă sunt ingerați, supraviețuiesc în mediul acid gastric, germinează în intestinul subțire și colonizează tractul intestinal inferior unde eliberează două mari toxine: toxina A (o enterotoxină) și toxina B (o citotoxină). Aceste toxine inițiază procese, determinând alterări ale funcției de barieră ale celulei epiteliale, diaree și formarea de pseudomembrane. Toxina A este un potent chemoatractant al neutrofilelor și ambele toxine glicozilează proteinele ce leagă GTP, proteine din subfamilia Rho ce reglează citoscheletul celular actinic. Datele din studii ce utilizează dezagregarea moleculară a genelor toxinei la mutanții isogenici sugerează că toxina B este principalul factor virulent; această

Scanned with OKEN Scanner

posibilitate, dacă va fi confirmată, va explica apariția bolii clinice cauzate de tulpini toxină A negative. Dezagregarea citoscheletului determină pierderea formei celulare, a aderenței și a joncțiunilor strânse cu pierderi consecutive de fluid. O a treia toxină, toxina binară CDT, a fost descoperită anterior la doar 6% dintre tulpini, dar este prezentă la toate tulpinile izolate la noile epidemii recunoscute (vezi „Considerații globale" mai jos), această toxină este înrudită cu toxina iota a *C. perfringens*. Rolul său în patogenia CDI nu a fost încă definit.

Pseudomembranele din PMC sunt limitate la mucoasa colonică și apar inițial ca plăci alb-gălbui de 1-2 mm. Mucoasa intercalată apare nemodificată, dar, pe măsură ce boala evoluează, pseudomembranele se unesc, formând plăci mari și confluând peste întregul perete colonic (**Fig. 24-1**). Întregul colon este de obicei implicat, dar 10% dintre pacienți au zona rectală neatinsă. Văzute microscopic, pseudomembranele au un punct de fixare a mucoasei care conține leucocite necrozate, fibrină, mucus și detritus celular. Epiteliul este erodat și necrotic în zonele focale, cu infiltrații neutrofilice ale mucoasei.

S-a crezut inițial că pacienții infectați cu *C. difficile* au un risc mai mare pentru CDI. Totuși, patru studii prospective au arătat că pacienții infectați au un risc scăzut pentru o ulterioară CDI. Cel puțin trei evenimente au fost propuse ca fiind esențiale în dezvoltarea florei colonice (**Fig. 24-2**). Expunerea la agenții antimicrobieni este primul eveniment

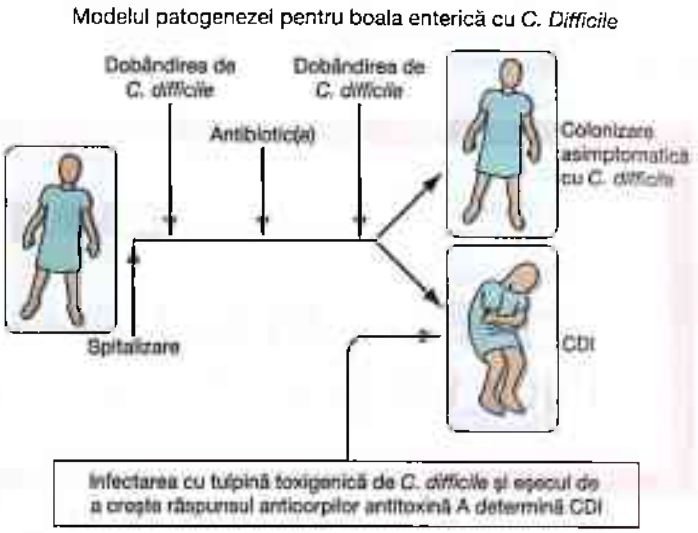


FIGURA 24-2
Modelul patogenezei pentru infecția cu *C. difficile* (CDI) nosocomială. Cel puțin trei evenimente sunt necesare patogenezei cu *C. difficile*. Expunerea la antibiotice stabilește susceptibilitatea la infecție. O dată susceptibil, pacientul poate dobândi tulpini toxigenice sau nontoxigenice (nepatogene) de *C. difficile* ca un al doilea eveniment. Dobândirea *C. difficile* toxigenice poate fi urmată de infecția asimptomatică sau de CDI, depinzând de unul sau mai multe evenimente adiționale, inclusiv un răspuns inadecvat IgG al gazdei la toxina A a *C. difficile*.

FIGURA 24-1
Specimen de autopsie pe care se evidențiază pseudomembrane confluente ce acoperă cecul unui pacient cu colită pseudomembranoasă. Se observă ileonul terminal normal (*săgeată*).

și stabilește susceptibilitatea la infecția cu *C. difficile*. Al doilea eveniment este expunerea la *C. difficile* toxigenic. Având în vedere că majoritatea pacienților nu dezvoltă CDI după primele două evenimente, un al treilea eveniment este clar esențial pentru apariția sa. Variantele pentru cel de-al treilea eveniment includ: expunerea la o tulpină de *C. difficile* de o virulență deosebită, expunerea la agenți antimicrobieni, în special de natură să producă CDI, și un răspuns imun inadecvat al gazdei. Cel mai probabil, al treilea eveniment, care determină ce pacienți dezvoltă diaree și ce pacienți rămân asimptomatici, este răspunsul anticorpilor IgG din serul gazdei la toxina A a *C. difficile*. Majoritatea oamenilor dezvoltă mai întâi anticorpi la toxinele *C. difficile* când sunt colonizați asimptomatic în cursul primului an de viață. Se consideră că nou-născuții nu dezvoltă CDI simptomatic, deoarece le lipsesc receptorii adecvați pentru toxine de la nivelul mucoasei, care se dezvoltă mai târziu în viață. În timpul vieții adulte, nivelurile serice de anticorpi IgG antitoxina A cresc mai mult la pacienții care au devenit purtători asimptomatici, ca răspuns la infecție, în comparație cu cei care dezvoltă CDI. Pentru persoanele care dezvoltă CDI, nivelurile crescute de antitoxină A în timpul tratamentului se corelează cu un risc mai scăzut al recurenței CDI. Un studiu clinic ce a utilizat anticorpi monoclonali antitoxină A și antitoxină B în plus la terapia standard a arătat rate de recurențe mai scăzute decât cele obținute cu placebo plus terapie standard.

Scanned with OKEN Scanner

CONSIDERAȚII GLOBALE

Frecvența și severitatea CDI în Statele Unite, Canada și Europa au crescut semnificativ din anul 2000. Frecvența în spitalele din SUA s-a triplat între 2000 și 2005. Spitalele din Montreal, Quebec, au raportat rate de patru ori mai mari decât rata de bază din 1997, cu o mortalitate atribuită direct de 6,9% (a crescut de la 1,5%). O tulpină epidemică, cunoscută sub diferite denumiri, precum toxino-tip III, REA tip BI, PCR ribotip 027 și de tip câmp-pulsatil NAP1, este considerată responsabilă pentru o mare parte din creșterea incidenței și a fost găsită în America de Nord, Europa și Asia. Microorganismul epidemic se caracterizează prin: (1) capacitatea de a produce de 16-23 ori mai multă toxină A și toxină B decât tulpinile de control *in vitro*, (2) prezența unei a treia toxine (toxina binar CDT) și (3) rezistență de nivel înalt pentru toate fluorochinolonele. Noi tulpini au fost și vor continua, probabil, să fie implicate în epidemii; apariția lor poate fi explicată în parte prin modelele utilizării de antibiotice, în special în spitale.

MANIFESTĂRI CLINICE

Diareea este cea mai frecventă manifestare cauzată de *C. difficile*. Scaunele nu conțin cantități mari de sânge și variază de la moi și nelegate la apoase sau mucoide în consistență, cu un miros caracteristic. Pacienții pot avea câte 20 de scaune pe zi. Rezultatele clinice și de laborator includ febră în 28% dintre cazuri, dureri abdominale la 22% dintre cazuri și leucocitoză în 50% dintre cazuri. Când ileusul adinamic (care este observat la examenul radiologic în aproximativ 20% dintre cazuri) duce la încetarea pasajului materiilor fecale, diagnosticul de CDI este adesea trecut cu vederea. Un indiciu pentru prezența CDI nesuspectată la acești pacienți este leucocitoza inexplicabilă, cu ≥ 15 000 globule albe/μL. Astfel de pacienți prezintă risc crescut de complicații ale infecției cu *C. difficile*, în special megacolon toxic și sepsis.

Diareea cu *C. difficile* reapare după tratament în 15-30% dintre cazuri, iar numărul este în creștere. Recurențele pot reprezenta fie recăderi cauzate de aceeași tulpină, fie reinfecții cu o tulpină nouă. Susceptibilitatea pentru recurența clinică a CDI este mai degrabă rezultatul perturbării continue a florei fecale normale determinate de antibioticele utilizate pentru a trata CDI.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de CDI se bazează pe o combinație de criterii clinice: (1) diaree (≥ 3 scaune neformate pe 24 de ore pentru ≥ 2 zile) cu niciun alt motiv recunoscut plus (2) toxina A sau B detectată în scaun, *C difficile* producătoare de toxină detectat în scaun prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) sau în cultură, sau pseudomembrane observate în

TABEL 24-1

SENSIBILITATEA ȘI SPECIFICITATEA RELATIVĂ A TESTELOR DE DIAGNOSTIC PENTRU INFECȚIA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI)

TIPUL TESTULUI	SENSIBILITATE RELATIVĂ[a]	SPECIFICITATE RELATIVĂ[a]	COMENTARII
Culturi din scaun pentru *C. difficile*	++++	+++	Cel mai sensibil test; specificitate ++++ dacă testul izolatului de *C. difficile* este pozitiv pentru toxină; asociat cu datele clinice, este diagnostic pentru CDI; timp de răspuns prea lent pentru utilizarea în practică
Test din scaun pentru citotoxină din culturi celulare	+++	++++	Alături de datele clinice, este diagnostic pentru CDI, înalt specific, dar nu la fel de sensibil ca și cultura din scaun, timp de răspuns lent
Teste imunoenzimatice pentru toxina A sau toxinele A și B din scaun	++ to +++	+++	Alături de datele clinice, este diagnostic pentru CDI, rezultate rapide, dar nu la fel de sensibil ca și cultura din scaun sau ca testul citotoxinei din culturi celulare
Teste imunoenzimatice pentru antigenul comun de *C. difficile* din scaun	+++ to ++++	+++	Detectează glutamat dehidrogenaza aflată în tulpinile toxigene și netoxigene de *C. difficile* și în alte microorganisme din scaun, mai sensibil și mai puțin specific decât testele imunoenzimatice pentru toxine; rezultate rapide
PCR pentru gena toxinei B a *C. difficile* din scaun	++++	++++	Detectează *C. difficile* toxigenic în scaun, recent aprobat pentru testarea clinică, dar pare a fi mai sensibil decât testarea imunoenzimatică a toxinelor și cel puțin la fel de specific
Colonoscopie sau sigmoidoscopie	+	++++	Înalt specific dacă sunt observate pseudomembranele, insensibil în comparație cu alte teste

[a] În funcție atât de criteriile clinice, cât și de cele de laborator.
Notă: ++++, > 90%; +++, 71-90%; ++, 51-70%; +, aproximativ 50%.

Scanned with OKEN Scanner

colon. PMC este o formă mai avansată de CDI și este vizualizată la endoscopie la doar aproximativ 50% dintre pacienții cu diaree care au o cultură din scaun pozitivă și un test pentru toxina *C. difficile* (**Tabelul 24-1**). Endoscopia este un instrument rapid de diagnostic la pacienții grav bolnavi cu suspiciune de PMC și cu abdomen acut, dar un rezultat negativ la această examinare nu exclude CDI.

În pofida gamei de teste disponibile pentru *C. difficile* și toxinele sale (Tabelul 24-1), niciun test nu are sensibilitate ridicată, specificitate înaltă și răspuns rapid. Cele mai multe teste de laborator pentru toxine, inclusiv testele imunologice enzimatice (EIA), sunt lipsite de sensibilitate. Cu toate acestea, nu se recomandă testarea multiplelor specimene suplimentare de scaun. Testele PCR au fost aprobate ca teste de diagnostic și par a fi atât rapide, cât și sensibile, păstrând o specificitate mare. Tratamentul empiric este convenabil dacă CDI este puternic suspectată pe baze clinice. Testarea pacienților asimptomatici nu este recomandată, cu excepția situațiilor de studii epidemiologice. În particular, așa-numitele teste de vindecare după tratament nu sunt recomandate, deoarece mulți pacienți continuă să poarte microorganismul și toxina după ce diareea a încetat și rezultatele testelor nu prezic întotdeauna reapariția CDI. Astfel, aceste rezultate nu ar trebui să fie utilizate pentru a restricționa plasarea pacienților în facilitățile de îngrijire pe termen lung sau în cămine.

TRATAMENT Infecția cu *Clostridium difficile*

CDI PRIMARĂ Atunci când este posibil, întreruperea administrării oricărui tratament antimicrobian în curs este recomandată ca un prim pas în tratamentul CDI. Studii anterioare au indicat faptul că 15-23% dintre pacienți răspund la această măsură simplă. Cu toate acestea, odată cu apariția tulpinilor epidemice recente și cu deteriorarea clinică rapidă asociată la unii pacienți, inițierea promptă a tratamentului specific pentru CDI a devenit standardul. Ghidurile generale de tratament includ hidratarea și evitarea agenților antiperistaltici și a opioidelor, care pot masca simptomele și, eventual, agrava boala. Totuși, agenții antiperistaltici au fost folosiți în condiții de siguranță alături de vancomicină sau metronidazol pentru CDI ușoară până la moderată.

Toate medicamentele, în special vancomicina, trebuie administrate oral, dacă este posibil. Când se administrează metronidazol i.v., concentrațiile fecale bactericide ale medicamentului sunt realizate în diareea acută, iar tratamentul CDI a avut succes; totuși, în prezența ileusului adinamic, tratamentul cu metronidazol i.v. pentru PMC a eșuat. În studiile clinice randomizate anterioare, rata de răspuns a diareii la terapia orală cu vancomicină sau metronidazol a fost ≥ 94%, dar patru studii observaționale recente au constatat că ratele de răspuns pentru metronidazol au scăzut la 62-78%. Deși timpul mediu de rezoluție al diareii este de 2-4 zile, răspunsul la metronidazol poate fi mult mai lent. Tratamentul nu ar trebui să fie considerat un eșec până ce medicamentul nu a fost administrat cel puțin 6 zile. Pe baza datelor de tratamente de scurtă durată cu vancomicină, se recomandă ca metronidazolul și vancomicina să fie administrate cel puțin 10 zile, deși nu este disponibilă nicio comparație controlată. Metronidazolul nu este aprobat pentru această indicație de către US Food and Drug Administration (FDA), dar majoritatea pacienților cu boală ușoară răspund la 500 mg administrate oral de trei ori pe zi, 10 zile; prelungirea perioadei de tratament poate fi necesară pentru persoanele care răspund mai lent. În completarea rapoartelor despre creșterea eșecului la metronidazol, un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a demonstrat superioritatea vancomicinei față de metronidazol pentru tratamentul CDI severe. Scorul de evaluare a severității în acest studiu a inclus vârsta, precum și parametrii de laborator (temperatură crescută, nivel scăzut de albumină sau număr crescut de leucocite), documentarea PMC prin endoscopie sau tratamentul CDI în unitatea de terapie intensivă. Deși un scor de severitate validat nu este încă disponibil, este important să se inițieze tratamentul cu vancomicină p.o. pentru pacienții care par grav bolnavi, mai ales dacă au leucocitoză (> 15 000/μL) sau un nivel al creatininei cu ≥ 1,5 ori mai mare decât valoarea premorbidă (**Tabelul 24-2**). S-au efectuat mici studii randomizate despre nitazoxanidă, bacitracină, rifaximină și acid fusidic pentru tratamentul CDI. Deși aceste medicamente nu au fost încă pe larg studiate, dovedite a fi superioare sau aprobate de FDA pentru această indicație, ele reprezintă potențiale alternative pentru vancomicină și metronidazol.

CDI RECURENTĂ În general, circa 15-30% dintre pacienți trec printr-o recurență a CDI, fie ca recidivă cauzată de microorganismul original, fie ca reinfecție după tratament. Ratele de recurență sunt mai mari în rândul pacienților cu vârsta ≥ 65 de ani, a celor care continuă să ia antibiotice în timpul tratamentului pentru CDI și la cei care rămân în spital după episodul inițial de CDI. Pacienții care au o primă recurență a CDI au o mare rată de recurență pentru a doua (33-65%). La prima recurență, reluarea tratamentului cu metronidazol este comparabilă cu tratamentul cu vancomicină (Tabelul 24-2). Boala recurentă, o dată considerată a fi relativ ușoară, a fost acum documentată că prezintă un risc semnificativ (11%) de complicații grave (șoc, megacolon, perforare, colectomie sau deces în termen de 30 de zile). Nu există tratament standard pentru recurențele multiple, dar tratamentele prelungite sau repetate cu metronidazol ar trebui evitate din cauza posibilei neurotoxicități. Abordările includ administrarea de vancomicină, urmată de ciuperca *Saccharomyces boulardii*, administrarea de vancomicină urmată de o clismă

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 24-2

RECOMANDĂRI DE TRATAMENT PENTRU INFECȚIA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI)

CAZ CLINIC	TRATAMENT	COMENTARII
Episod inițial ușor spre moderat	Metronidazol p.o. (500 mg x 2/zi, 10-14 zile)	
Episod inițial sever	Vancomicină p.o. (125 mg x 4/zi, 10-14 zile)	Indicatorii de boală severă pot include leucocitoză (≥ 15000 celule albe/μL) și nivelul creatininei ≥ 1,5 ori decât valoarea inițială.
Episod inițial sever, complicat sau fulminant	Vancomicină (500 mg p.o. sau pe tub nazogastric) plus metronidazol (500 mg i.v. la 8 ore) *plus ia în considerare* Instilații rectale cu vancomicină (500 mg în 100 mL soluție salină în clismă de retenție la 6-8 ore)	CDI fulminantă sau sever complicată este definită ca CDI severă cu asocierea hipotensiunii, a șocului, a ileusului sau a megacolonului toxic. Durata tratamentului poate fi > 2 săptămâni și este dictată de răspuns. Ia în coonsiderare utilizarea tigeciclinei iv (50 mg la 12 ore după o doză de încărcare de 100 mg) în locul metronidazolului.
Prima recidivă	La fel ca pentru episodul inițial	
A doua recidivă	Vancomicină în doză descrescătoare sau în puls-terapie	Regimul tipic descrescător/puls-terapie: 125 mg × 4/zi, 10-14 zile, apoi de două ori pe zi, 7 zile, apoi zilnic o săptămână, apoi la 2-3 zile, 2-8 săptămâni
Recurențe multiple	Ia în considerare opțiunile următoare: • Repetă vancomicina în doză descrescătoare sau în puls-terapie • Vancomicină (500 mg × 4/zi, 10 zile) plus *Saccharomyces boulardii* (500 mg × 2/zi, 28 de zile) • Vancomicină (125 mg × 4/zi, 10-14 zile) apoi se oprește vancomicina și se începe rifaximina (400 mg × 2/zi, 7 zile) • Nitazoxanid (500 mg × 2/zi, 10 zile) • Transplant fecal • Imunoglobulină i.v. (400 mg/kgcorp)	Singurul studiu controlat al tratamentului recurențelor CDI a utilizat *S. boulardii* și a arătat o semnificație la limită comparată cu placebo.

bacteriană fecală sintetică și colonizarea intenționată a pacientului cu tulpini nontoxigenice de *C. difficile*. Niciuna dintre aceste abordări bioterapeutice nu a fost aprobată de FDA pentru utilizarea în Statele Unite. Alte strategii includ (1) utilizarea de vancomicină în doze descrescătoare sau în puls-terapie o dată la două zile, 2-8 săptămâni, și (2) tratament secvențial cu vancomicină (125 mg de patru ori pe zi, 10-14 zile) urmată de rifaximină (400 mg de două ori pe zi, 14 zile). Administrarea de imunoglobulină i.v., care a fost de asemenea utilizată cu ceva succes, asigură probabil anticorpi antitoxină *C. difficile*.

CDI SEVERĂ COMPLICATĂ SAU FULMINANTĂ CDI fulminantă (rapid progresivă și severă) reprezintă provocarea de tratament cea mai dificilă. Pacienții cu boală fulminantă de multe ori nu au diaree și boala lor imită un abdomen acut chirurgical. Sepsisul (hipotensiune arterială, febră, tahicardie, leucocitoză) poate rezulta din CDI severe. Un abdomen acut (cu sau fără megacolon toxic) poate include semne de obstrucție, ileus, îngroșarea peretelui colonic și ascită la CT abdominal, de multe ori cu leucocitoză în sângele periferic (≥ 20 000 leucocite/μL). Cu sau fără diaree, diagnosticul diferențial de abdomen acut, sepsis sau megacolon toxic ar trebui să includă CDI dacă pacientul a primit antibiotice în ultimele 2 luni. Sigmoidoscopia precaută sau colonoscopia pentru a vizualiza PMC și o examinare CT abdominală sunt cele mai bune teste de diagnostic la pacienții fără diaree.

Tratamentul medicamentos pentru CDI fulminantă este suboptimal din cauza dificultății administrării metronidazolului sau vancomicinei pe cale orală, în prezența ileusului (Tabel 24-2). Combinația de vancomicină (administrată pe sondă nazogastrică și prin clismă de retenție) cu metronidazol i.v. a fost utilizată cu ceva succes în studii necontrolate așa cum a fost și tigeciclina i.v. în studii necontrolate la scară mică. Colectomia chirurgicală poate fi salvatoare de vieți dacă nu există răspuns la tratamentul medical. Dacă este posibil, colectomia ar trebui realizată înainte ca nivelul lactatului seric să ajungă la 5 mmol/L. Incidența CDI fulminantă care necesită colectomie pare a fi în creștere..

PROGNOSTIC

Rata mortalității atribuită CDI, anterior aflată la 0,6-3,5%, a ajuns la 6,9% în recentele epidemii și este progresiv mai mare odată cu înaintarea în vârstă. Cei mai mulți pacienți se recuperează, dar recurențele sunt frecvente.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIE ȘI CONTROL

Strategiile pentru prevenția CDI sunt de două tipuri: cele care au ca scop prevenția transmiterii microorganismului la pacient și cele care au ca scop reducerea riscului de CDI dacă microorganismul a fost transmis. Transmiterea *C. difficile* în practica clinică este prevenită prin purtarea de mănuși de către personal, eliminarea utilizării termometrelor electronice contaminate și utilizarea soluției de hipoclorit pentru decontaminarea mediului și a camerei pacienților. Igiena mâinilor este esențială, spălarea mâinilor este recomandată în epidemiile de CDI, deoarece gelul de mâini cu alcool nu este sporicid. Epidemiile de CDI au fost cel mai bine controlate prin restricția utilizării antibioticelor precum clindamicina și cefalosporine de generația a doua și a treia. Epidemiile de CDI cauzate de tulpinile rezistente la clindamicină s-au rezolvat rapid când folosirea clindamicinei a fost restricționată.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 25

INFECȚIILE ȘI ABCESELE INTRAABDOMINALE

Miriam J. Baron ■ Dennis L. Kasper

Infecțiile intraperitoneale apar, de obicei, pentru că bariera anatomică normală este afectată. Această perturbare poate apărea atunci când apendicele, un diverticul sau un ulcer se rup, când peretele intestinului este slăbit de ischemie, tumoră sau inflamație (de exemplu, în boala inflamatorie intestinală) sau în procese inflamatorii adiacente, precum pancreatita sau boala inflamatorie pelviană, în care enzimele (în primul caz) sau microorganismele (în cel din urmă caz) pot trece în cavitatea peritoneală. Indiferent de evenimentul declanșator, odată ce inflamația se dezvoltă și microorganismele, conținute de obicei în intestin sau în alt organ, intră în cavitatea peritoneală, sterilă în mod normal, o serie de evenimente predictibile au loc. Infecțiile intraabdominale se dezvoltă în două etape: peritonită și, dacă pacientul supraviețuiește acestei etape și nu este tratat, formarea abcesului. Tipurile de microorganisme care predomină în fiecare stadiu al infecției sunt responsabile pentru patogeneza bolii.

PERITONITA

Peritonita este un eveniment care pune viața în pericol, adesea însoțit de bacteriemie și sindrom septic. Cavitatea peritoneală este mare, dar este împărțită în compartimente. Cavitățile peritoneale superioară și inferioară sunt împărțite de mezocolonul transvers; marele epiploon se întinde de la mezocolonul transvers și polul inferior al stomacului la linia cavității peritoneale inferioare. Pancreasul, duodenul și colonul ascendent și descendent se află în spațiul retroperitoneal anterior; rinichii, ureterele și glandele suprarenale se găsesc în spațiul retroperitoneal posterior. Celelalte organe, inclusiv ficatul, stomacul, vezicula biliară, splina, jejunul, ileonul, colonul transvers și sigmoidul, cecul și apendicele se găsesc în cavitatea peritoneală. Cavitatea este căptușită cu o membrană seroasă care poate funcționa ca un canal pentru fluide – o proprietate exploatată în dializa peritoneală (**Fig. 25-1**). O cantitate mică de lichid seros este în mod normal prezentă în cavitatea peritoneală, cu un conținut de proteine (constând în principal din albumină) < 30 g/L și < 300 de leucocite (în special celule mononucleare) pe microlitru. În infecțiile bacteriene, recrutarea leucocitelor în cavitatea peritoneală infectată constă dintr-un influx timpuriu de leucocite polimorfonucleare (PMN) și o fază ulterioară prelungită de migrare a celulelor mononucleare. Fenotipul infiltrării leucocitelor în timpul inflamației este reglat în principal de sinteza chemokinelor rezidente celular.

PERITONITA BACTERIANĂ PRIMARĂ (SPONTANĂ)

Peritonita este primară (fără o sursă aparentă de contaminare) sau secundară. Tipurile de microorganisme găsite și prezentările clinice ale acestor două procese sunt diferite. La adulți, peritonita bacteriană primară (PBP) apare cel mai frecvent împreună cu ciroza hepatică (frecvent rezultatul alcoolismului). Cu toate acestea, boala a fost raportată la adulți cu boli maligne metastatice, ciroză postnecrotică, hepatită cronică activă, hepatită virală acută, insuficiență cardiacă congestivă, lupus eritematos sistemic și limfedem, precum și la pacienții fără nicio boală subiacentă. Deși PBP se dezvoltă practic întotdeauna la pacienții cu ascită preexistentă, este, în general, un eveniment mai puțin frecvent, apărând la ≤ 10% dintre pacienții cirotici. Cauza PBP nu a fost stabilită clar, dar se crede că implică diseminarea hematogenă a microorganismelor la un pacient la care un ficat bolnav și o circulație portală alterată determină un defect al funcției normale de filtrare. Microorganismele se multiplică în lichidul de ascită, un mediu bun de creștere. Proteine din cascada complementului au fost găsite în lichidul peritoneal, cu niveluri mai scăzute la pacienții cu ciroză hepatică decât la pacienții cu ascită de alte etiologii. Proprietățile opsonice și fagocitare ale PMN sunt diminuate la pacienții cu boală hepatică avansată.

Prezentarea clinică a PBP diferă de cea a peritonitei secundare. Cea mai comună manifestare este febra, care este

Scanned with OKEN Scanner

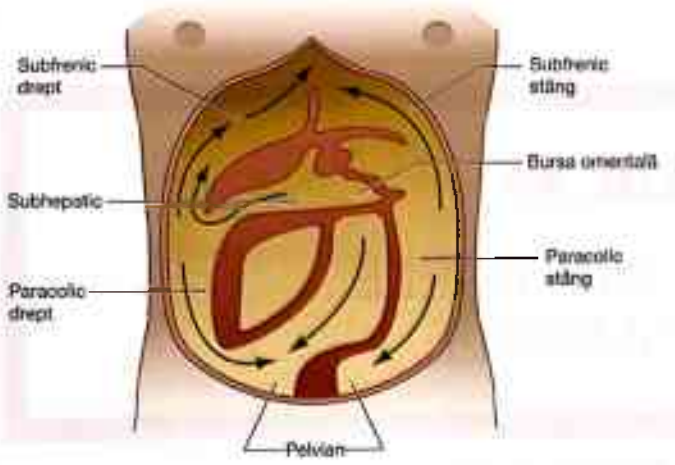


FIGURA 25-1
Diagrama spațiilor intraperitoneale, arătând circulația lichidului și potențialele zone pentru formarea abceselor. Unele compartimente colectează fluid sau puroi mai des decât altele. Aceste compartimente includ pelvisul (porțiunea cea mai joasă), spațiile subfrenice din partea dreaptă și stângă și recesul Morrison, care este o extensie postero-superioară a spațiului subhepatic și este cea mai joasă zonă a șanțului paravertebral atunci când pacientul este în clinostatism. Ligamentul falciform care separă spațiile subfrenic drept și stâng pare să acționeze ca o barieră în calea răspândirii infecției; în consecință, este neobișnuit să se identifice colecții subfrenice bilaterale. [Reprodus cu permisiunea B. Lorber (ed.)]: *Atlas of Infectious Diseases, vol. VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis*. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p 1.13.]

raportată la până 80% dintre pacienți. Ascita este prezentă, dar practic precede mereu infecția. Durerea abdominală, un debut acut al simptomelor și iritația peritoneală în timpul examenului fizic pot fi utile pentru diagnostic, dar lipsa oricăreia dintre aceste constatări nu exclude acest diagnostic adesea subtil. Simptomele nelocalizate (precum starea generală alterată, oboseala sau encefalopatia), fără o altă etiologie clară, ar trebui, de asemenea, să atragă prompt atenția asupra PBP la un pacient susceptibil. Este vital să se analizeze lichidul peritoneal la orice pacient cu ciroză hepatică care prezintă ascită și febră. O valoare > 250 PMN/μL este diagnostică pentru PBP, în conformitate cu Conn (*http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/47/3/369*). Acest criteriu nu se aplică pentru peritonita secundară (vezi mai jos). Microbiologia PBP este, de asemenea, diferită. În timp ce bacilii enterici Gram-negativi, precum *Escherichia coli*, sunt mai des întâlniți, microorganismele Gram-pozitive, precum streptococii, enterococii sau chiar pneumococii, sunt rareori găsiți. În PBP, este izolat de obicei un singur microorganism; anaerobii se găsesc mai rar în PBP decât în peritonita secundară, în care o floră mixtă, inclusiv anaerobă este regula. De fapt, dacă PBP este suspectată și mai multe microorganisme, inclusiv bacterii anaerobe, sunt descoperite în lichidul peritoneal, diagnosticul trebuie să fie reanalizat și trebuie căutată o cauză de peritonită secundară.

Diagnosticul de PBP nu este ușor de pus. El depinde de excluderea unei surse de infecție primară intraabdominală. CT cu substanță de contrast este utilă în identificarea sursei intraabdominale a infecției. Ar putea fi dificil de identificat microorganismele din culturile din lichidul peritoneal, probabil din cauza încărcăturii scăzute de microorganisme. Cu toate acestea, randamentul poate fi îmbunătățit dacă 10 mL de lichid peritoneal este adăugat direct într-un flacon de hemocultură. Deoarece bacteriemia însoțește frecvent PBP, sângele ar trebui cultivat simultan. Nu sunt utile examene radiologice specifice în diagnosticul de PBP. O radiografie simplă a abdomenului ar fi de așteptat să arate ascita. Radiografia abdominală și toracică trebuie efectuată la pacienții cu dureri abdominale pentru a exclude aerul liber, care semnalează o perforație (**Fig. 25-2**).

TRATAMENT Peritonita bacteriană primară

Tratamentul pentru PBP este îndreptat spre microorganismul izolat din sânge sau din lichidul peritoneal. Colorația Gram a lichidului peritoneal are de multe ori rezultate negative în PBP. Prin urmare, până ce devin disponibile rezultatele culturilor, tratamentul ar

FIGURA 25-2
Pneumoperitoneu. Aerul liber sub diafragm pe o radiografie toracică în ortostatism sugerează perforația intestinului și peritonită asociată. (Imagine prin amabilitatea dr. John Braver, cu permisiune.)

Scanned with OKEN Scanner

trebui să acopere bacilii Gram-negativi aerobi și cocii Gram-pozitivi. Cefalosporinele de generația a treia, precum cefotaximul (2 g la fiecare 8 ore, administrat i.v.) oferă acoperire inițială rezonabilă la pacienții moderat bolnavi. Antibioticele cu spectru larg, precum combinații de penicilină/inhibitor de β-lactamază (de exemplu, piperacilină/tazobactam, 3,375 g la 6 ore i.v. pentru adulții cu funcție renală normală) sau ceftriaxonă (2 g la 24 de ore i.v.), sunt, de asemenea, opțiuni. Nu este necesar tratamentul empiric pentru anaerobi. După identificarea microorganismului infectant, tratamentul trebuie redus la agentul patogen specific țintit. Pacienții cu PBP răspund de obicei în 72 de ore la terapia cu antibiotice specifice. Tratamentul antibiotic poate fi administrat pentru minimum 5 zile, dacă apare o ameliorare rapidă și hemoculturile sunt negative, dar un tratament de până la 2 săptămâni poate fi necesar pentru pacienții cu bacteriemie și pentru cei a căror ameliorare este lentă. Persistența leucocitelor în fluidul de ascită după tratament trebuie să determine căutarea unor diagnostice suplimentare.

Profilaxie

Profilaxia primară

Un studiu observational ridică suspiciuni că terapia cu inhibitori de pompă de protoni (IPP) poate crește riscul de PBP. Nu există încă studii prospective care să arate dacă evitarea terapiei cu IPP poate preveni PBP.

Profilaxia secundară

PBP are o rată ridicată de recidivă. Până la 70% dintre pacienți au o recidivă în termen de un an. Profilaxia cu antibiotice reduce această rată la <20% și îmbunătățește rata de supraviețuire pe termen scurt. Regimurile profilactice pentru adulții cu funcție renală normală includ fluorochinolone (ciprofloxacin, de 750 mg pe săptămână, norfloxacină, 400 mg /zi) sau trimetoprim-sulfametoxazol (comprimat cu concentrație dublă pe zi). Cu toate acestea, s-a demonstrat că administrarea pe termen lung a antibioticelor cu spectrul larg, în această formă, crește riscul de infecții stafilococice severe.

PERITONITA SECUNDARĂ

Peritonită secundară se dezvoltă atunci când bacteriile contaminează peritoneul, ca urmare a trecerii lor din viscerele intraabdominale. Microorganismele găsite constituie aproape întotdeauna o floră mixtă în care predomină bacilii Gram-negativi și anaerobii, în special când sursa de contaminare este colonul. Timpuriu în cursul infecției, atunci când răspunsul gazdei este îndreptat spre limitarea infecției, se găsește exsudat conținând fibrină și PMN. Decesul timpuriu în această etapă este cauzat de sepsisul dat de bacilii Gram-negativi și endotoxinele puternice care circulă în fluxul sangvin. Bacilii Gram-negativi, în special *E. coli*, sunt frecvent izolați din sânge, dar apare și bacteriemia cu *Bacteroides fragilis*. Severitatea durerilor abdominale și evoluția clinică depind de procesul inițial. Microorganismele izolate din peritoneu, variază, de asemenea, în funcție de sursa procesului inițial și flora normală de la locul inițial. Peritonita secundară poate rezulta în primul rând din iritația chimică și/sau contaminarea bacteriană. De exemplu, atât timp cât pacientul nu este aclorhidric, un ulcer gastric perforat va elibera conținutul gastric cu pH scăzut care va funcționa ca iritant chimic. Flora normală a stomacului cuprinde aceleași microorganisme aflate în orofaringe, dar în număr mai mic. Astfel, încărcătura bacteriană într-un ulcer perforat este neglijabilă în comparație cu perforarea unui apendice. Flora normală a colonului aflat sub ligamentul lui Treitz conține aproximativ 10^{11} microorganisme anaerobe/g de fecale, dar numai 10^3 aerobi/g; de aceea, speciile anaerobe reprezintă 99,9% dintre bacterii. Pierderile de conținut colonic (pH 7-8) nu provoacă peritonită chimică semnificativă, dar infecția este intensă din cauza încărcăturii bacteriene importante.

În funcție de evenimentul declanșator, în peritonita secundară pot să apară simptome locale, de exemplu, durerea epigastrică de la un ulcer gastric perforat. În apendicită (Cap. 22), simptomele inițiale de prezentare sunt de multe ori vagi, cu disconfort periombilical și greață, urmate de un număr de ore de durere mai localizată în flancul drept. Localizările neobișnuite ale apendicelui (inclusiv poziția retrocecală) pot complica această simptomatologie și mai mult. După ce infecția s-a răspândit în cavitatea peritoneală, durerea se accentuează, în special când infecția implică peritoneul parietal, care este intens inervat. De obicei, pacientul stă nemișcat, de multe ori cu genunchii strânși la piept pentru a evita întinderea fibrelor nervoase din cavitatea peritoneală. Tusea și strănutul, care cresc presiunea în cavitatea peritoneală, sunt asociate cu durere ascuțită. Durerea localizată la organul infectat sau bolnav de la care a pornit peritonita secundară poate sau nu să fie prezentă. Pacienții cu peritonită secundară au, de obicei, rezultate anormale la examinarea abdominală, cu apărare musculară involuntară și voluntară marcată la nivelul musculaturii abdominale anterioare. Constatările ulterioare includ sensibilitate, mai ales sensibilitate la destindere. În plus, pot fi semne localizate în zona procesului declanșator. În general, pacienții sunt febrili, cu leucocitoză marcată și cu devierea la stânga a formulei leucocitare.

În timp ce recuperarea microorganismelor din lichidul peritoneal este mai ușoară în peritonita secundară decât în cea primară, percuția ușoară a abdomenului este rareori procedura de elecție în peritonita secundară. O excepție este în cazurile care implică traumatisme, unde posibilitatea unui hemoperitoneu trebuie să fie exclusă rapid. Imagistica rapidă (precum CT abdominal) pentru a găsi sursa de contaminare peritoneală ar trebui să fie efectuată în cazul în care pacientul este hemodinamic stabil; pacienții instabili ar putea necesita intervenții chirurgicale fără imagistică în prealabil.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT **Peritonita secundară**

Tratamentul pentru peritonita secundară include administrarea timpurie de antibiotice destinate în special bacililor Gram-negativi aerobi și anaerobi (vezi mai jos). Cazurile ușoare până la moderate pot fi tratate cu multe medicamente care să acopere aceste microorganisme, incluzând combinații inhibitoare de penicilină/β-lactamază cu spectru larg (de exemplu, ticarcilină/clavulanat, 3,1 g la 4-6 ore i.v.), cefoxitin (2 g la 4-6 ore i.v.) sau o combinație de fluorochinolone (de exemplu, levofloxacin, 750 mg la 24 ore i.v.) sau o cefalosporină de a treia generație (de exemplu, ceftriaxonă, 2 g la 24 ore i.v.) plus metronidazol (500 mg la 8 ore i.v.). Pacienții din unitățile de terapie intensivă ar trebui să primească imipenem (500 mg la 6 ore i.v.), meropenem (1 g la 8 ore i.v.) sau combinații de medicamente, cum ar fi ampicilină plus metronidazol plus ciprofloxacină. Rolul enterococilor și al speciilor de *Candida* în infecțiile mixte este controversat. De obicei, peritonita secundară necesită atât intervenție chirurgicală pentru a aborda procesul inițial, cât și antibiotice pentru a trata bacteriemia timpurie, pentru a reduce incidența formării abceselor și a infectării plăgilor și pentru a preveni diseminarea infecției. În timp ce o intervenție chirurgicală este rar indicată în PBP la adulți, aceasta poate fi salvatoare în peritonita secundară. A fost demonstrat că proteina C umană recombinantă activată reduce rata mortalității în rândul pacienților cu sepsis sever și unii pacienți cu peritonită secundară pot avea beneficii.

Peritonita poate apărea ca o complicație a intervențiilor chirurgicale abdominale. Aceste infecții pot fi însoțite de durere localizată și/sau de simptome nelocalizate precum febră, stare generală alterată, anorexie și toxicitate. Ca infecție nosocomială, peritonita postoperatorie poate fi asociată cu microorganisme precum stafilococi, componente ale microflorei Gram-negative din spital, și cu microbi ce determină PBP sau peritonită secundară descrise mai sus.

PERITONITA ASOCIATĂ CU CAPD

Al treilea tip de peritonită apare la pacienții dializați – dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD). Spre deosebire de PBP și peritonita secundară, peritonita asociată cu CAPD implică de obicei microorganisme de la nivelul tegumentului. Patogeneza infecției este similară cu cea a infecțiilor legate de dispozitivele intravasculare, în care microorganismele de la nivel tegumentar migrează de-a lungul cateterului ce servește atât ca punct de intrare, dar are și efectele unui corp străin. Locul de ieșire sau infecția de pasaj poate sau nu acompania peritonita asociată cu CAPD. Ca și PBP, peritonita asociată cu CAPD este de obicei determinată de un singur microorganism. Peritonita este, de fapt, cea mai frecventă cauză de întrerupere a CAPD. Îmbunătățirile în designul echipamentului, în special a setului conector în Y, au avut ca rezultate o scădere de la un caz de peritonită la 9 luni de CAPD la un caz la 24 de luni.

Prezentarea clinică a peritonitei asociată cu CAPD seamănă cu peritonita secundară, astfel că durerea difuză și semnele peritoneale sunt comune. Lichidul de dializă este de obicei tulbure și conține > 100 de leucocite/μL, dintre care > 50% sunt neutrofile. Cele mai frecvente microorganisme sunt speciile de stafilococi, care reprezintă circa 45% dintre cazurile dintr-o singură serie. Din punct de vedere istoric, speciile de stafilococi coagulazo-negativi au fost identificate cel mai frecvent în aceste infecții, dar, mai recent, aceste izolate au scăzut în frecvență. *Staphylococcus aureus* este prezent mai des la pacienții care sunt purtători nazali ai microorganismului decât în rândul celor care nu sunt purtători, acest microorganism fiind cel mai frecvent patogen din infecțiile cu punct de intrare deschis. Bacilii Gram-negativi și fungii precum *Candida* spp. sunt, de asemenea, întâlniți. Enterococii rezistenți la vancomicină și *S. aureus* cu rezistență intermediară la vancomicină au fost raportați că produc peritonită la pacienții cu CAPD. Descoperirea a mai mult de un microorganism în cultura lichidului de dializă ar trebui să determine evaluare pentru peritonită secundară. Ca și în cazul PBP, cultura lichidului de dializă în eprubete de hemocultură îmbunătățește randamentul. Pentru a facilita diagnosticul, mai multe sute de mililitri de lichid de dializă ar trebui concentrate prin centrifugare înainte de cultură.

TRATAMENT **Peritonita asociată cu CAPD**

Terapia empirică pentru peritonita asociată cu CAPD ar trebui să fie îndreptată contra *S. aureus*, *Staphylococcus* coagulazo-negativ și bacili Gram-negativi până când rezultatele culturilor sunt disponibile. Ghidurile emise în anul 2005 sugerează că antibioticele ar trebui să fie alese pe baza experienței locale cu microorganisme rezistente. În unele centre, cefalosporinele din prima generație, cum ar fi cefazolin (pentru bacterii Gram-pozitive) și o fluorochinolonă sau o cefalosporină de a treia generație, cum ar fi ceftazidimă (pentru bacteriile Gram- negative) pot fi acceptabile; în zonele cu rate ridicate ale infecției cu *S. aureus* meticilino-rezistent, trebuie utilizată vancomicina în locul cefazolinei, iar acoperirea pentru Gram-negativi ar trebui extinsă. Acoperirea largă, incluzând vancomicina, ar trebui să fie luată în considerare în special pentru pacienții toxici și pentru cei cu infecții la locul de ieșire. Dozele de încărcare sunt administrate intraperitoneal; dozele depind de metoda de dializă și de funcția renală a pacientului. Antibioticele sunt administrate fie încontinuu (adică la fiecare schimb), fie intermitent (adică o dată pe zi, cu o doză ce permite menținerea în cavitatea peritoneală pentru cel puțin 6 ore). Dacă pacientul este grav bolnav, antibioticele i.v.

Scanned with OKEN Scanner

ar trebui adăugate la doze adecvate gradului de insuficiență renală a pacientului. Răspunsul clinic la regimul de tratament empiric ar trebui să fie rapid; dacă pacientul nu a răspuns după 48-96 de ore de tratament, trebuie luată în considerare îndepărtarea cateterului.

PERITONITA TUBERCULOASĂ

Peritonita tuberculoasă apare fie ca rezultat al răspândirii directe a microorganismelor, fie pe cale hematogenă. Asocierea cirozei complică diagnosticul. În peritonita tuberculoasă, paracenteza evidențiază un exsudat cu conținut ridicat de proteine și limfocitoză. Frotiul și cultura au în general un randament scăzut, dar biopsia peritoneală stabilește adesecri diagnosticul cu granuloame cazeoase tipice și acidoalcoolorezistență pozitivă.

ABCESELE INTRAABDOMINALE

ABCESELE INTRAPERITONEALE

Formarea de abcese este frecventă în cazul peritonitei netratate dacă nu se dezvoltă sepsis cu Gram-negativi evident sau dacă se dezvoltă, dar nu este fatal. În modelele experimentale de formare a abceselor, microorganisme aerobe și anaerobe mixte au fost implantate intraperitoneal. Fără terapie țintită spre anaerobi, animalele dezvoltă abcese intraabdominale. La oameni, aceste abcese experimentale pot împânzi cavitatea peritoneală, se pot extinde în epiploon sau mezenter sau chiar se pot dezvolta pe suprafața sau în interiorul viscerelor precum ficatul.

Patogeneză și imunitate

Adesea există un dezacord dacă un abces reprezintă o stare de boală sau un răspuns al gazdei. Într-un fel, el reprezintă ambele: deși un abces este o infecție în care microorganismele infectante viabile și PMN sunt cuprinse într-o capsulă fibroasă, el este, de asemenea, și un proces prin care gazda limitează microbii la un spațiu limitat, prevenind astfel răspândirea în continuare a infecției. În orice caz, abcesele determină simptome semnificative și pacienții cu abcese pot fi destul de bolnavi. Studiul experimental a ajutat la definirea atât a celulelor gazdă, cât și a factorilor de virulență bacteriană responsabili – mai ales în cazul *B. fragilis*. Acest microorganism, deși reprezintă doar 0,5% din flora normală a colonului, este anaerobul cel mai frecvent izolat din infecțiile intraabdominale, este foarte prezent în abcese și este cel mai frecvent anaerob izolat în sânge. Prin urmare, din motive clinice, *B. fragilis* pare a fi unicul virulent. Mai mult decât atât, *B. fragilis* acționează singur pentru a provoca abcese la modelele animale de infecție intraabdominală, în timp ce cele mai multe specii de *Bacteroides* trebuie să acționeze sinergic cu un microorganism facultativ pentru a induce formarea abcesului.

Dintre mai mulți factori virulenți identificați la *B. fragilis*, unul este esențial: complexul polizaharidic capsular (CPC) aflat pe suprafața bacteriană. CPC cuprinde cel puțin opt polizaharide de suprafață distincte. Analiza structurală a acestor polizaharide a arătat un motiv neobișnuit la zaharurile încărcate cu semn opus. Polizaharidele care au aceste caracteristici *amfotere*, cum ar fi polizaharidul A (PSA), determină un răspuns al gazdei în cavitatea peritoneală care restrânge bacteriile în abcese. S-a observat că *B. geragilis* și PSA aderă la celulele mezoteliale primare *in vitro*; această aderență, în schimb, stimulează producția factorului α de necroză tumorală (TNF-α) și a moleculei 1 de aderiune intercelulară (ICAM-1) de către macrofagele peritoneale. Deși abcesele conțin în mod caracteristic PMN, procesul de formare a abcesului depinde de stimularea limfocitelor T de aceste polizaharide amfoterice unice. Limfocitele T CD4 + stimulate secretă citokine ce atrag leucocitele și chemokinele. Calea alternativă a complementului și fibrinogenul participă, de asemenea, la formarea abcesului.

În timp ce anticorpii anti-CPC măresc clearance-ul sangvin al *B. fragilis*, celulele T CD4 + sunt esențiale în imunitatea la abcese. Când se administrează subcutanat, *B. fragilis* PSA are caracteristici imunomodulatoare și stimulează celulele reglatoareT CD4 + prin intermediul unei interleukine (IL) 2 dependente de mecanism pentru a produce IL-10. IL-10 reglează răspunsul inflamator, prevenind astfel formarea abcesului.

Manifestări clinice

Dintre toate abcese intraabdominale, 74% sunt intraperitoneale sau retroperitoneale și nu sunt viscerale. Cele mai multe abcese intraperitoneale rezultă din scurgerile fecale de la o sursă colonică, de exemplu un apendice inflamat. Abcesele pot fi cauzate, de asemenea, și de alte procese. Ele se formează, de obicei, la câteva săptămâni de la dezvoltarea peritonitei, având localizări variate – de la epiploon la mezenter, de la pelvis la mușchiul psoas și din spațiul subfrenic la organe viscerale precum ficatul, unde se pot dezvolta fie pe suprafața organului, fie în interiorul lui. Abcesele periapendiculare și diverticulare apar frecvent. Abcesele diverticulare au risc mai mic de rupere. Infecțiile tractului genital feminin și pancreatita sunt, de asemenea, printre cele mai frecvente evenimente cauzatoare. Atunci când apar abcese în tractul genital feminin, fie ca o infecție primară (de exemplu, abces tuboovarian), fie ca o infecție extinsă în cavitatea pelviană sau peritoneală, *B. fragilis* figurează printre microorganismele izolate. *B. fragilis* nu a fost găsit în număr mare în flora vaginală normală. De exemplu, acesta este întâlnit mai rar în boala inflamatorie pelviană și în endometrită fără un abces asociat. În pancreatita cu scurgeri de enzime pancreatice dăunătoarea, inflamația este predominantă. De aceea, descoperirile clinice precum febra, leucocitoza și chiar durerea abdominală nu diferențiază pancreatita în sine de complicații precum pseudochistul, abcesul pancreatic (Cap. 48) sau colecțiile intraabdominale

Scanned with OKEN Scanner

de puroi. În special în cazurile de pancreatită necrozantă, în care incidența infecției pancreatice locale poate fi de până la 30%, se efectuează aspirația cu ac fin sub ghidaj CT pentru a lua o probă de fluid pentru cultură. Mulți specialiști prescriu antibiotice preventiv pentru pacienții cu pancreatită necrozantă. Imipenemul este frecvent folosit pentru acest scop, deoarece atinge un nivel tisular ridicat în pancreas (deși nu este unicul în acest sens). Dacă aspirația cu ac fin arată lichid infectat la debutul pancreatitei acute necrozante, cei mai mulți experți sunt de acord că o intervenție chirurgicală este superioară drenajului percutanat. Pseudochisturile infectate care apar la distanță de pancreatita acută se asociază rar cu cantități semnificative de țesut necrozat și pot fi tratate fie chirurgical, fie prin drenaj percutanat cu cateter în asociație cu terapie adecvată cu antibiotic.

Diagnostic

Procedeele de scanare au facilitat considerabil diagnosticul abceselor intraabdominale. CT abdominal are probabil cel mai mare randament, cu toate că ecografia este deosebit de utilă pentru hipocondrul drept, rinichi și pelvis. Leucocitele marcate cu indiu sau galiu au tendința de a se localiza în abcese și pot fi utile în depistarea unei colecții. În timp ce galiul este absorbit în intestin, leucocitele marcate cu indiu pot avea un randament ușor mai mare pentru abcesele din apropierea acestuia. Deoarece aceste examinări cu leucocite marcate nu servesc ca bază pentru un diagnostic definitiv, ambele trebuie să fie urmate de alte teste, mai specifice, cum ar fi CT, dacă este identificată o zonă cu o posibilă anomalie. Abcesele învecinate cu sau cuprinse în diverticuli sunt deosebit de dificil de diagnosticat cu procedurile de scanare. Ocazional, o clismă cu bariu poate detecta un abces diverticular nediagnosticat prin alte proceduri, deși bariul nu ar trebui să fie injectat în cazul în care se suspectează o perforație. Dacă un test este negativ, un al doilea test arată, uneori, o colecție. Deși laparotomia exploratorie a fost mai puțin utilizată de la apariția CT, această procedură încă trebuie să fie efectuată dacă un abces este suspectat din rațiuni clinice.

TRATAMENT **Abcesele intraperitoneale**

Un algoritm pentru managementul pacienților cu abcese intraabdominale (inclusiv intraperitoneale) este prezentat în **Fig. 25-3.** Tratamentul infecțiilor intraabdominale implică determinarea locului inițial de infecție, administrarea de antibiotice cu spectru larg care vizează microorganismele implicate și realizarea unei proceduri de drenaj în cazul în care s-au format unul sau mai multe abcese definitive. În general, terapia antimicrobiană este adjuvantă la drenaj și/sau la corectarea chirurgicală a unei leziuni de bază sau a unui proces din abcesele intraabdominale. Spre deosebire de abcesele intraabdominale care rezultă din alte multe cauze, pentru care drenajul de orice fel este, în general, necesar, abcesele asociate cu diverticulita dispar de obicei local după ruperea diverticulului, astfel încât intervenția chirurgicală nu este, de obicei, necesară.

Mai multe antibiotice prezintă o activitate excelentă împotriva bacililor aerobi Gram-negativi. Deoarece decesul din sepsisul intraabdominal este legat de bacteriemia Gram-negativă, terapia empirică pentru infecția intraabdominală trebuie întotdeauna să includă antibiotice cu o acoperire adecvată a microorganismelor aerobe Gram-negative, facultative și anaerobe. Chiar dacă anaerobii nu sunt cultivați din probele clinice, ei trebuie încă acoperiți de regimul terapeutic. Terapia antibiotică empirică trebuie să fie aceeași cu cea discutată mai sus pentru peritonita secundară.

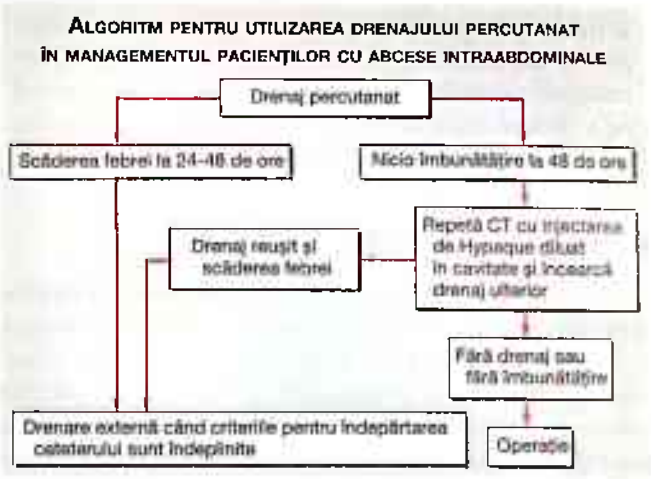


FIGURA 25-3
Algoritm pentru managementul pacienților cu abcese intraabdominale utilizând drenajul percutanat. Terapia antimicrobiană ar trebui administrată concomitent. (Reprodusă cu permisiune din B. Lorber (ed): *Atlas of Infectious Diseases, vol. VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis.* Philadelphia, Current Medicine, 1996, p. 1.30, adaptat după O.D. Rotstein, R.L. Simmons, în S.L. Gorbach et al. [eds]: *Infectious Diseases*. Philadelphia,Saunders, 1992, p. 668.)

ABCESELE VISCERALE

Abcesele hepatice

Ficatul este organul cel mai vulnerabil la dezvoltarea abceselor. Într-un studiu a 540 de abcese intraabdominale, 26% au fost viscerale. Abcesele hepatice au reprezentat 13% din numărul total sau 48% din totalul abceselor viscerale. Abcesele hepatice pot fi solitare sau multiple; acestea pot să apară din răspândirea pe cale hematogenă a bacteriilor sau prin diseminarea locală de la zonele de infecție adiacente din interiorul cavității peritoneale. În trecut, apendicita cu

Scanned with OKEN Scanner

ruptură și răspândirea ulterioară a infecției a fost cea mai frecventă sursă pentru un abces hepatic. În prezent, boala asociată tractului biliar este cea mai frecventă. Pileflebita (tromboza supurativă a venei porte), care, de obicei, este rezultatul unei infecții pelvene, dar, uneori, și al unei infecții din altă zonă a cavității peritoneale, este o altă sursă frecventă pentru însămânțarea bacteriană a ficatului.

Febra este cel mai frecvent semn de prezentare al unui abces hepatic. Unii pacienți, în special cei cu boală asociată tractului biliar, au simptome și semne localizate în hipocondrul drept, inclusiv durere, reacție de apărare, sensibilitate la atingere și chiar sensibilitate de recul. Simptomele nespecifice, precum frisoane, anorexie, pierdere în greutate, greață și vărsături, pot, de asemenea, să apară. Doar 50% dintre pacienții cu abcese hepatice au totuși hepatomegalie, sensibilitate în hipocondrul drept sau icter; astfel, o jumătate dintre pacienți nu au simptome sau semne care să direcționeze atenția asupra ficatului. Febra de origine necunoscută (FON) poate fi singura manifestare a abcesului hepatic, în special la vârstnici. Testele diagnostice ale abdomenului, în special ale hipocondrului drept, ar trebui să fie o parte din orice examinare a FON. Singurul rezultat de laborator de încredere este concentrația crescută a fosfatazei alcaline, care este documentată la 70% dintre pacienții cu abcese hepatice. Alte teste ale funcției hepatice pot conduce la rezultate normale, dar 50% dintre pacienți au niveluri serice crescute ale bilirubinei și 48% au concentrații crescute ale aspartat aminotransferazei. Alte rezultate de laborator includ leucocitoza la 77% dintre pacienți, anemia (de obicei normocromă, normocitară) la 50% și hipoalbuminemia la 33%. Bacteriemia concomitentă se găsește la o treime până la o jumătate dintre pacienți. Un abces hepatic este uneori sugerat de radiografia toracică, în special în cazul în care este observată o nouă ascensiune a hemidiafragmului drept; alte rezultate sugestive includ un infiltrat bazilar drept și o efuziune pleurală dreaptă.

Testele imagistice sunt metodele cele mai fiabile pentru diagnosticarea abceselor hepatice. Aceste teste includ ecografia, CT (**Fig. 25-4**), scanarea cu leucocite marcate cu indiu sau galiu și RMN. Pot fi necesare mai multe dintre aceste teste. Microorganismele prelevate din abcesele hepatice variază în funcție de sursă. În infecția hepatică ce rezultă din arborele biliar, sunt adesea izolați bacili enterici Gram-negativi aerobi și enterococi. Cu excepția cazului în care a fost efectuată anterior o intervenție chirurgicală, anaerobii nu sunt, în general, implicați în abcesele hepatice cauzate de infecțiile biliare. În schimb, în abcesele hepatice ce rezultă din surse pelviene și alte surse intraperitoneale, este comună o floră mixtă incluzând atât specii aerobe, cât și anaerobe; *B. fragilis* este specia cea mai frecvent izolată. Odată cu răspândirea hematogenă a infecției, de obicei este întâlnit doar un singur microorganism; această specie poate fi *S. aureus* sau o specie de streptococ precum *S. milleri*. Rezultatele culturilor obținute de la locurile de drenare nu sunt demne de încredere pentru definirea etiologiei infecțiilor. Abcesele hepatice pot fi, de asemenea, determinate de

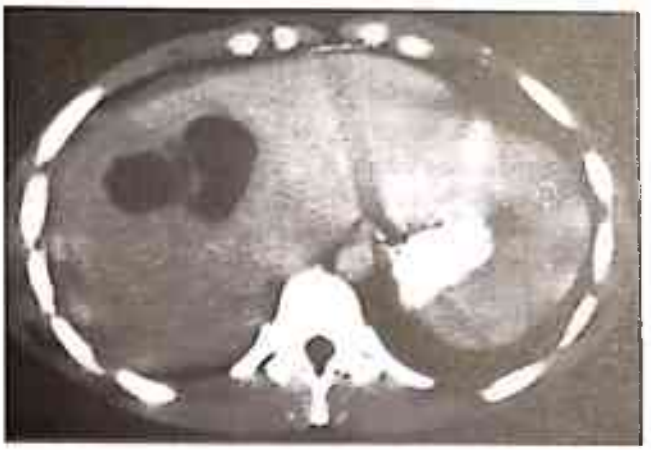


FIGURA 25-4
Abces hepatic multilocular la examinarea CT. Abcesele multiple sau multiloculare sunt mai frecvente decât abcesele solitare. (Reprodus cu permisiune din B. Lorber [ed]: *Atlas of Infectious Diseases*, Vol. VII: *Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis*. Philadelphia, Current Medicine, 1996, Fig. 1.22.)

specii de *Candida*; astfel de abcese urmează de obicei fungemiei la pacienții ce au făcut chimioterapie pentru cancer și adesea sunt prezente când PMN cresc după o perioadă de neutropenie. Abcesele hepatice amoebiene nu sunt o problemă neobișnuită (Cap. 32). Testele serologice amoebiene dau rezultate pozitive la > 95% dintre cazuri, astfel că un rezultat negativ ajută la excluderea acestui diagnostic.

TRATAMENT **Abcesele hepatice**

(Fig. 25-3) În timp ce drenajul – fie percutanat [cu un cateter în dublu J (pigtail) păstrat pe loc], fie chirurgical – este terapia de bază pentru abcesele intraabdominale (inclusiv abcesele hepatice), există un interes în creștere doar în managementul medical pentru abcesele hepatice piogenice. Medicamentele utilizate pentru terapia empirică includ aceleași antibiotice utilizate în sepsisul intraabdominal și în peritonita bacteriană secundară. De obicei, hemoculturile și un aspirat diagnostic al conținutului abcesului trebuie obținute înainte de inițierea tratamentului empiric, cu opțiunile antibiotice ajustate atunci când rezultatele colorației Gram și ale culturii devin disponibile. Cazurile tratate fără un drenaj definitiv necesită, în general, o terapie antibiotică prelungită. Când drenajul percutanat a fost comparat cu drenajul chirurgical deschis, durata medie de spitalizare pentru prima procedură a fost aproape dublă față de cea din urmă, deși atât timpul necesar pentru rezolvarea febrei, cât și rata mortalității au fost aceleași pentru cele două proceduri. Rata mortalității a fost apreciabilă în ciuda tratamentului,

Scanned with OKEN Scanner

în medie 15%. Mai mulţi factori prezic eşecul drenajului percutanat şi, prin urmare, pot favoriza intervenţia chirurgicală iniţială. Aceşti factori includ prezenţa mai multor abcese considerabile, conţinut vâscos al abcesului care are tendinţa de a înfunda cateterul, boală asociată (de exemplu, boala tractului biliar), care necesită intervenţie chirurgicală, sau lipsa unui răspuns clinic la drenajul percutanat în 4-7 zile.

Tratamentul abceselor hepatice candidozice implică adesea administrarea iniţială de amfotericină B sau amfotericină lipozomală şi terapie ulterioară cu fluconazol. În unele cazuri, poate fi utilizată terapia cu fluconazol singur (6 mg/kg/zi), de exemplu, la pacienţii stabili din punct de vedere clinic la care izolatul infectant este sensibil la acest medicament.

Abcesele splenice

Abcesele splenice sunt mult mai rare decât abcesele hepatice. Incidenţa abceselor splenice a variat de la 0,14% la 0,7% în diferite serii de autopsie. Cadrul clinic şi microorganismele izolate diferă de obicei de cele pentru abcesele hepatice. Gradul de suspiciune clinică pentru abcesul splenic trebuie să fie mare, deoarece această condiţie este adesea fatală dacă este lăsată netratată. Chiar şi în cele mai recente studii publicate, diagnosticul a fost făcut, în 37% din cazuri, doar la autopsie. În timp ce abcesele splenice pot să apară ocazional prin diseminarea prin contiguitatea infecţiei sau prin traumatism direct la splină, răspândirea hematogenă a infecţiei este mai frecventă. Endocardita bacteriană este cea mai frecventă infecţie asociată. Abcesele splenice se pot dezvolta la pacienţii care au primit terapie imunosupresoare extensivă (în special la cei cu boli maligne care implică splina) şi la pacienţii cu hemoglobinopatii sau alte afecţiuni hematologice (în special siclemie).

Deşi aproximativ 50% dintre pacienţii cu abcese splenice au dureri abdominale, durerea este localizată în hipocondrul stâng la numai o jumătate din aceste cazuri. Splenomegalia este găsită în circa 50% dintre cazuri. Febra şi leucocitoza sunt, în general, prezente; apariţia febrei precede diagnosticul cu o medie de 20 de zile într-o singură serie. La nivelul toracelui stâng se pot decela anomalii la auscultare, iar rezultatele radiografiilor toracice pot include un infiltrat sau un revărsat pleural stâng. Scanarea CT a abdomenului a fost instrumentul de diagnosticare cel mai sensibil. Ultrasonografia poate genera diagnosticul, dar este mai puţin sensibilă. Scanarea ficatului şi a splinei sau scanarea cu galiu pot fi, de asemenea, utile. Speciile de streptococi sunt cele mai frecvente izolate bacteriene din abcesele splenice, urmate de *S. aureus* – probabil arătând endocardita asociată. A fost raportată o creştere în prevalenţa izolatelor aerobilor Gram-negativi din abcesele splenice; aceste microorganisme provin de multe ori de la un focar din tractul urinar, cu bacteriemie asociată, sau dintr-o altă sursă intraabdominală. Speciile de *Salmonella* sunt întâlnite destul de frecvent, în special la pacienţii cu siclemie. Speciile anaerobe reprezintă doar 5% dintre izolate în cele mai mari serii colectate, dar numărul de abcese sterile raportat poate arăta că nu au fost utilizate tehnicile optime pentru izolarea anaerobilor.

TRATAMENT **Abcesele splenice**

Din cauza cifrelor mari de mortalitate raportate pentru abcesele splenice, splenectomia cu antibioterapie adjuvantă a fost considerată, tradiţional, tratamentul standard şi rămâne cea mai bună abordare pentru abcesele complexe, multiloculare sau multiple. Cu toate acestea, drenajul percutanat a avut rezultate bune pentru abcesele unice, mici (<3 cm) în unele studii şi poate, de asemenea, fi util pentru pacienţii cu risc chirurgical ridicat. Pacienţii ce urmează să sufere o splenectomie ar trebui vaccinaţi împotriva microorganismelor încapsulate (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*). Cel mai important factor în tratarea cu succes a abceselor splenice este diagnosticul precoce.

Abcesele renale şi perirenale

Abcesele renale şi perirenale nu sunt frecvente: primele reprezintă doar aproximativ 0,02% din internările în spital şi ultimele – 0,2% în seriile Altemeier de 540 abcese intraabdominale. Înainte ca antibioticele să devină disponibile, cele mai multe abcese renale şi perirenale au fost de origine hematogenă, de obicei complicând bacteriemia prelungită, *S. aureus* fiind cel mai frecvent implicat. Astăzi, > 75% dintre abcesele renale şi perirenale apar de la o infecţie a tractului urinar. Infecţia urcă de la vezica urinară la rinichi, pielonefrita apărând înaintea dezvoltării abceselor. Bacteriile pot invada direct parenchimul renal de la medulară spre corticală. Vasele locale din rinichi pot, de asemenea, facilita transportul microorganismelor. Zonele de abces dezvoltate în parenchim se pot rupe în spaţiul perirenal. Rinichii şi glandele suprarenale sunt înconjurate de un strat de grăsime perirenală care, la rândul său, este înconjurată de fascia Gerota, care se extinde superior spre diafragm şi inferior spre grăsimea pelviană. Abcesele extinse în spaţiul perirenal pot trece de-a lungul fasciei Gerota în muşchiul psoas sau transversalis, în cavitatea peritoneală anterioară, superior spre spaţiul subdiafragmatic sau inferior spre pelvis. Dintre factorii de risc care au fost asociaţi cu dezvoltarea abceselor perirenale, cel mai important este nefrolitiaza concomitentă, care obstrucţionează fluxul urinar. Dintre pacienţii cu abcese perirenale, 20-60% au calculi renali. Printre alte anomalii structurale ale tractului urinar, înainte de chirurgia urologică, au fost identificate ca factori de risc traumatismele şi diabetul zaharat.

Microorganismele întâlnite cel mai frecvent în abcesele renale şi perirenale sunt *E. coli*, *Proteus* spp. şi *Klebsiella* spp. *E. coli*, specia aerobă cel mai frecvent întâlnită în flora colonului, care pare să aibă proprietăţi virulente unice în tractul

Scanned with OKEN Scanner

urinar, incluzând factori ce promovează aderarea la celulele uroepiteliale. Ureaza *Proteus* spp. descompune ureea, creând astfel un mediu mai alcalin și mai ospitalier pentru proliferarea bacteriană. *Proteus* spp. sunt frecvent găsite în asociere cu calculii mari struvitici cauzați de precipitarea sulfatului de amoniu magneziu într-un mediu alcalin. Aceste pietre servesc ca loc de nidare pentru infecțiile urinare recurente ale tractului. Deși o singură specie bacteriană este de obicei recuperată de la un abces perirenal sau renal, multiple specii pot fi, de asemenea, găsite. Dacă o urocultură nu este contaminată cu flora periuretrală și conține mai mult de un microorganism, trebuie luat în considerare în diagnosticul diferențial un abces perirenal sau renal. Uroculturile pot fi, de asemenea, polimicrobiene în cazurile de diverticul al vezicii urinare.

Candida spp. pot provoca abcese renale. Această ciupercă se poate răspândi la rinichi pe cale hematogenă sau prin ascensiunea din vezică. Caracteristica celei de a doua căi de infecție este obstrucția ureterală cu fungi.

Prezentarea abceselor perirenale și renale este destul de nespecifică. Durerile în flanc și în abdomen sunt frecvente. Cel puțin 50% dintre pacienți sunt febrili. Durerea poate iradia spre zona inghinală sau picior, mai ales la extinderea infecției. Diagnosticul de abces perirenal, ca cel de abces splenic, este frecvent întârziat și rata mortalității în unele serii este apreciabilă, deși mai mic decât în trecut. Abcesul renal sau perirenal trebuie luat în considerare cu seriozitate atunci când un pacient se prezintă cu simptome și semne de pielonefrită și rămâne febril după 4 sau 5 zile de tratament. Mai mult decât atât, atunci când o urocultură arată o floră polimicrobiană, când un pacient este cunoscut ca având calculi renali sau când febra și piuria coexistă cu o urocultură sterilă, aceste diagnostice ar trebui luate în considerare.

Ecografia renală și CT abdominal sunt cele mai utile metode de diagnostic. În cazul în care este diagnosticat un abces renal sau perirenal, nefrolitiaza ar trebui să fie exclusă, în special atunci când un pH-ul urinar crescut sugerează prezența unui microorganism ce scindează ureea.

TRATAMENT **Abcesele renale și perirenale**

Tratamentul pentru abcesele reanale și perirenale, la fel ca și cel pentru alte abcese intraabdominale, include drenarea puroiului și terapie antibiotică direcționată către microorganismul identificat. Pentru abcesele perirenale, drenajul percutanat are de obicei succes.

Abcesele psoasului

Mușchiul psoas este o altă localizare pentru abcesele intraabdominale. Aceste abcese pot apărea dintr-o sursă hematogenă, prin răspândirea continuă de la un proces intraabdominal sau pelvian sau prin răspândirea continuă de la structurile osoase din apropiere (de exemplu, corpurile vertebrale). Osteomielita asociată, din cauza răspândirii de la os la mușchi sau de la mușchi la os, este frecventă în abcesele psoasului. Când boala Pott era frecventă, *Mycobacterium tuberculosis* era o cauză frecventă de abces de psoas. În prezent, fie *S. aureus*, fie o combinație de microorganisme enterice, inclusiv bacili Gram-negativi aerobi și anaerobi, sunt izolate de obicei din abcesele de psoas în Statele Unite. *S. aureus* este cel mai frecvent izolat atunci când un abces de psoas apare prin diseminarea hematogenă sau prin contiguitate dintr-un focar de osteomielită; o floră enterică mixtă apare cel mai probabil atunci când etiologia abcesului are o sursă intraabdominală sau pelviană. Pacienții cu abcese de psoas prezintă frecvent febră, dureri în abdomenul inferior sau de spate, sau dureri iradiate la șold sau genunchi. CT este cea mai utilă tehnică de diagnostic.

TRATAMENT **Abcesele psoasului**

Tratamentul include drenaj chirurgical și administrarea unui regim antibiotic țintit către microorganismul cauzator.

Abcesele pancreatice

Vezi Cap. 48.

MULȚUMIRI

Mulțumim dr. Dori F. Zaleznik pentru contribuția substanțială la acest capitol din edițiile anterioare ale *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 26

INFECȚIA CU *HELICOBACTER PYLORI*

John C. Atherton ■ Martin J. Blaser

DEFINIȚIE

Helicobacter pylori este găsit în stomacul a aproximativ 50% dintre oameni. Colonizarea cu acest microorganism este principalul factor de risc pentru ulcerul peptic (Cap. 14), ca și pentru adenocarcinomul gastric și limfomul gastric MALT (țesut limfoid asociat mucoasei) (Cap. 49). Tratamentul pentru infecția cu *H. pylori* a revoluționat managementul ulcerului peptic, oferind în cele mai multe cazuri o vindecare definitivă. Un astfel de tratament reprezintă, de asemenea, o terapie de primă linie la pacienții cu limfom gastric MALT de grad redus. Tratamentul infecției cu *H. pylori* nu aduce niciun beneficiu în tratarea adenocarcinomul gastric, dar prevenția colonizării cu *H. pylori* ar putea preveni malignizarea gastrică și ulcerul peptic. Pe de altă parte, din ce în ce mai multe dovezi arată că o colonizare pe tot parcursul vieții cu *H. pylori* ar putea oferi o oarecare protecție împotriva complicațiilor bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) incluzînd adenocarcinomul esofagian. Cercetările recente s-au orientat către colonizarea cu *H. pylori* ca factor de risc pentru unele boli extragastrice și dacă are rol protector împotriva unor probleme medicale recente precum astmul bronșic sau obezitatea.

AGENTUL ETIOLOGIC

H. pylori este un bacil Gram-negativ care a colonizat în mod natural specia umană în ultimii 50 000 de ani și probabil și de-a lungul evoluției omului. Trăiește în mucusul gastric, o proporție mică de bacterii aderând la mucoasă și posibil un număr foarte mic de microorganisme pătrunzând în celule sau penetrând mucoasa; distribuția sa nu este niciodată sistemică. Forma sa spiralată și flagelii îl fac mobil în mediul cu mucus. Microorganismul are câteva mecanisme acid-rezistente, cea mai notabilă fiind ureaza intens exprimată care catalizează hidrolizarea ureei pentru a produce amoniacul pentru tamponare. *H. pylori* este microaerofil (necesită niveluri scăzute de oxigen), are o creștere lentă și necesită un mediu de cultură *in vitro*. Publicarea, din 1997, a mai multor secvențe genomice complete a *H. pylori* a condus la progrese semnificative în înțelegerea biologiei acestui microorganism.

O proporție foarte mică a infecțiilor gastrice cu *Helicobacter* sunt cauzate de alte specii decât *H. pylori*, posibil dobândite ca zoonoze. Încă se cercetează dacă aceste helicobacterii gastrice non-*pylori* determină boala. La gazdele imunocompromise, câteva specii nongastrice (intestinale) de *Helicobacter* pot cauza boala cu manifestări clinice asemănătore infecției cu *Campylobacter*; aceste specii sunt discutate în Cap. 29.

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența *H. pylori* la adulți este de circa 30% în Statele Unite și în alte țări dezvoltate, spre deosebire de > 80% în țările în curs de dezvoltare. În Statele Unite, prevalența variază cu vârsta: aproximativ 50% dintre persoanele de 60 de ani, 20% dintre persoanele de 30 de ani și < 10% dintre copii sunt colonizați. De obicei, *H. pylori* este dobândit în copilărie. Asocierea de vârstă se datorează în cea mai mare parte unui efect de cohortă la naștere în timp ce adulții cu vârsta de 60 de ani au fost mai degrabă colonizați în copilărie. Achiziția sau pierderea spontană a *H. pylori* la vârsta adultă este mai puțin frecventă. Alți factori de risc importanți pentru colonizarea cu *H. pylori* sunt markerii de aglomerare și colonizare maternă. În prezent, incidența scazută în rândul copiilor din țările dezvoltate se datorează, cel puțin în parte, scăderii colonizării materne și creșterii utilizării antibioticelor.

Oamenii sunt singurul cel mai important rezervor de *H. pylori*. Copiii pot dobândi microorganismul de la părinții lor (mai frecvent de la mamă) sau de la alți copii. Nu se cunoaște dacă transmiterea are loc mai frecvent pe cale fecal-orală sau oral-orală, dar *H. pylori* este ușor de izolat din vărsătură și din refluxatul gastroesofagian și mai puțin izolat din materiile fecale.

Scanned with OKEN Scanner

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Colonizarea cu *H. pylori* induce un răspuns al țesutului gastric, *gastrita superficială cronică*, ce include infiltrarea mucoasei de către celulele mononucleare și polimorfonucleare. (Termenul *gastrită* ar trebui utilizat în special pentru a descrie caracteristicile histologice; el a fost de asemenea utilizat pentru a descrie aspectele endoscopice și chiar și simptomele, ceea ce nu se corelează cu observațiile microscopice sau cu prezența *H. pylori*.) Deși *H. pylori* este capabil de numeroase adaptări care previn stimularea excesivă a sistemului imunitar, colonizarea este însoțită de un răspuns imunitar considerabil, persistent, incluzând producția anticorpilor atât locali, cât și sistemici, precum și răspunsurile mediate celular. Totuși, aceste reacții sunt ineficiente în eliminarea bacteriei. Se pare că această eliminare ineficientă este cauzată de reducerea numărului de receptori de la suprafața celulelor sistemului imunitar, ceea ce întreține persistența *H. pylori*.

Cele mai multe persoane colonizate cu *H. pylori* nu dezvoltă sechele clinice. O combinație de factori determină dacă unele persoane dezvoltă boala direct, iar altele nu: diferențele dintre tulpinile bacteriene, susceptibilitatea la boală a gazdei și factorii de mediu.

Câțiva factori ai virulenței *H. pylori* sunt mai comuni printre unele tulpini care sunt asociate cu boala decât printre cele care nu sunt asociate cu boala. Insula *cag* este un grup de gene care codifică un sistem bacterian secretor prin care o proteină specifică, CagA, este translocată în celulele epiteliale. CagA afectează transducția semnalului în celula gazdă, inducând modificări proliferative, citoscheletale și inflamatorii; un număr de șoareci transgenici care exprimă CagA în stomac dezvoltă adenocarcinom gastric. Sistemul secretor translocă, de asemenea, componente solubile de peptidoglican din peretele celular în epiteliul celular gastric; aceste componente sunt recunoscute de receptorul bacterian intracelular de urgență Nod1 care stimulează răspunsul proinflamator al citokinelor conducând la intensificarea inflamației gastrice. Pacienții cu ulcer peptic sau cu adenocarcinom gastric sunt colonizați de tulpinile *cag*-pozitive mai frecvent decât personele fără aceste afecțiuni. Proteina VacA secretată de *H. pylori* apare în diferite forme. Tulpinile cu forme mai active sunt mai des izolate la pacienții cu ulcer peptic și cu carcinom gastric decât la persoanele fără aceste afecțiuni. Alți factori bacterieni ce sunt asociați cu un risc crescut de boală includ adezinele, precum BabA și SabA, și gene incomplet caracterizate precum *dupA*.

Determinanții bolii care caracterizează cel mai bine gazda sunt polimorfismul genetic ce conduce la creșterea activării răspunsului imunitar înnăscut, precum polimorfismul genelor citokinelor sau al genelor care codifică proteinele de recunoaștere bacteriană precum receptorii Toll-like (TLR). De exemplu, persoanele colonizate cu polimorfisme în genele interleukinei (IL) 1, ce determină producția unor cantități mari de citokine ca răspuns la infecția cu *H. pylori*, au un risc crescut de adenocarcinom gastric. În plus, cofactorii de mediu sunt importanți în patogeneză. Fumatul crește riscul de ulcer și cancer la persoanele *H. pylori*-pozitive. Dieta bogată în sare și alimentele conservate cresc riscul de cancer, pe când dietele bogate în antioxidanți și vitamină C sunt protectoare.

Tiparul inflamației gastrice este asociat cu riscul bolii: gastrita predominant antrală este mai strâns legată de ulcerația duodenală, pe când pangastrita este legată cu ulcerația gastrică și adenocarcinom. Această diferență explică probabil de ce pacienții cu ulcer duodenal nu au un risc crescut de a dezvolta adenocarcinom gastric mai târziu în viață, în ciuda colonizării cu *H. pylori*.

Felul în care colonizarea gastrică determină ulcerație duodenală este acum tot mai clar. Inflamația indusă de *H. pylori* scade numărul celulelor D producătoare de somatostatină. Cum somatostatina inhibă eliberarea gastrinei, nivelurile de gastrină sunt mai ridicate decât la persoanele *H. pylori*-negative, și aceste niveluri ridicate conduc la creșterea secreției acide stimulate de alimente la nivelul corpului gastric, care este doar ușor inflamat în gastrita predominant antrală. Modul în care acest lucru crește riscul ulcerului duodenal rămâne controversat, dar creșterea secreției acide poate contribui la formarea metaplaziei gastrice potențial protectoare aflată la nivelul duodenului la pacienții cu ulcer duodenal. Metaplazia gastrică din duoden poate fi colonizată de *H. pylori* și ulterior devine inflamată și ulcerată.

Patogeneza ulcerației gastrice și a adenocarcinomului gastric este mai puțin înțeleasă, deși ambele afecțiuni apar în asociere cu pangastrita sau gastrita predominant a corpului gastric. Modificările hormonale descrise anterior apar încă, dar inflamația de la nivelul corpului gastric înseamnă că se produce mai puțin acid (hipoclorhidrie) în ciuda hipergastrinemiei. Ulcerele gastrice apar de obicei la joncțiunea mucoasei antrale cu cea a corpului și această regiune este în special inflamată. Cancerul gastric se dezvoltă probabil din deteriorarea progresivă a ADN-ului și din supraviețuirea clonelor celulare epiteliale anormale. Se crede că deteriorarea ADN-ului ar fi cauzată în principal de speciile reactive la oxigen și azot ce apar din celulele inflamatoare și, probabil, în relație cu alte bacterii care supraviețuiesc într-un stomac hipoclorhidric. Studiile longitudinale ale specimenelor de biopsie gastrică recoltate la ani distanță de la același pacient arată că frecventul adenocracinom gastric de tip intestinal urmează pas cu pas modificările de la gastrită simplă la atrofie gastrică, metaplazie intestinală și displazie. Un al doilea adenocarcinom gastric de tip difuz poate să se formeze direct din gastrita cronică.

MANIFESTĂRI CLINICE

În primul rând, toate persoanele colonizate cu *H. pylori* au un răspuns tisular gastric, dar mai puțin de 15% dezvoltă boli asociate precum ulcerul peptic, adenocarcinomul gastric sau limfomul gastric (**Fig. 26-1**).

Scanned with OKEN Scanner

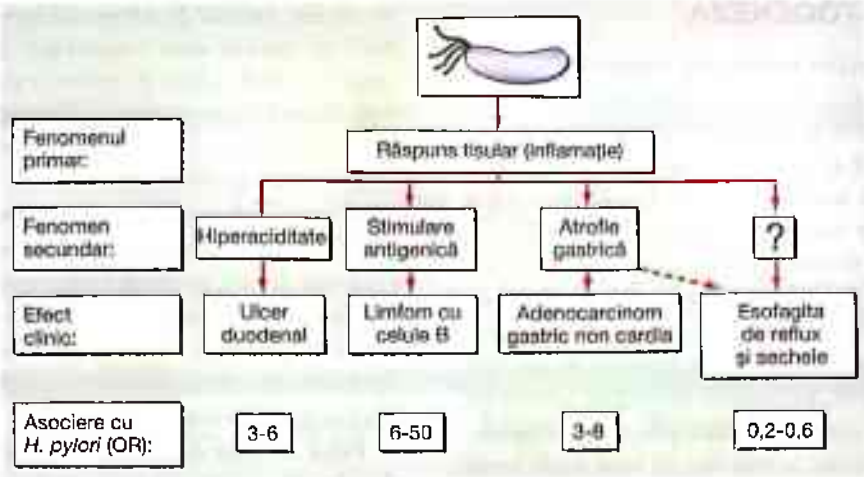


FIGURA 26-1
Schema relației dintre colonizarea cu *Helicobacter pylori* și bolile tractului gastrointestinal superior la persoanele din țările dezvoltate. În primul rând, toate persoanele colonizate cu *H. pylori* dezvoltă un răspuns al gazdei, care este în general numit gastrită cronică. Natura interacțiunii dintre gazdă cu populația bacteriană specifică determină efectul clinic. Colonizarea cu *H. pylori* crește riscul de apariție a ulcerului peptic, a cancerului gastric non-cardia, a limfomului gastric cu celule B non-Hodgkin [od ratio (OR) pentru toate > 3). În schimb, din ce în ce mai multe dovezi arată că infecția cu *H. pylori* (în special cu tulpini *cagA*⁺) protejează împotriva adenocarcinomului esofagian (și uneori al cardiei gastrice) și a leziunilor premaligne precum esofagul Barrett (OR, < 1). În timp ce incidența ulcerului gastric (cazurile care nu sunt cauzate de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) și a cancerului gastric non-cardia este în scădere în țările dezvoltate, incidența adenocarcinomului de esofag este în creștere rapidă. (Adaptat după M.J. Blaser: *Hypothesis: The changing relationships of Helicobacter pylori and humans: Implications for health and disease*. J Infect Dis 179:1523, 1999, cu permisiune.)

La nivel mondial, > 80% dintre ulcerele duodenale și > 60% dintre ulcerele gastrice sunt legate de infecția cu *H. pylori* (Cap. 14), deși procentul de ulcere cauzate de aspirină și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) este în creștere, în special în țările dezvoltate. Principalele linii de evidență pentru rolul *H. pylori* de promoter al ulcerului sunt: (1) prezența microorganismului este un factor de risc pentru dezvoltarea ulcerelor, (2) ulcerele induse de non-AINS rar se dezvoltă în absența *H. pylori*, (3) eradicarea *H. pylori* reduce semnificativ rata de recidivă a ulcerelor și (4) infectarea experimentală cu *H. pylori* la gerbili determină ulcer gastric.

Studiile prospective caz-control au arătat că infecția cu *H. pylori* este un factor de risc pentru adenocarcinoamele distale (non-cardia) gastrice (Cap. 49). Infectarea experimentală de lungă durată a gerbililor poate, de asemenea, să determine adenocarcinom gastric. În plus, prezența *H. pylori* este strâns asociată cu limfomul gastric primar, deși această afecțiune este mai rară. Multe limfoame gastrice cu celule B de grad scăzut rezultate din MALT sunt determinate de proliferarea celulelor T care, în schimb, sunt determinate de stimularea antigenului *H. pylori*; tumorile induse de antigenul *H. pylori* pot regresa parțial sau total după eradicarea *H. pylori*, dar necesită monitorizare atentă de lungă durată.

Mulți pacienți au simptome gastrointestinale superioare, dar au rezultate normale la endoscopia digestivă superioară (așa-numita dispepsie funcțională sau nonulceroasă; Cap. 14). Deoarece *H. pylori* este frecvent, unii dintre acești pacienți vor fi colonizați cu acest microorganism. Eradicarea *H. pylori* conduce la rezoluția simptomelor un pic mai frecvent (7%) decât tratamentul cu placebo. Este neclar dacă acești pacienți au ulcer peptic în remisie la momentul endoscopiei sau dacă un mic subgrup de pacienți cu dispepsie funcțională adevărată răspund la tratamentul pentru *H. pylori*.

Un interes mai mare este orientat spre un posibil rol protector al *H. pylori* împotriva BRGE (Cap. 13), esofagului Barrett (Cap. 13) și adenocarcinomului esofagului și al cardiei gastrice (Cap. 49). Liniile majore de evidență pentru acest rol sunt: (1) există o relație temporală între scăderea prevalenței colonizării gastrice cu *H. pylori* și creșterea incidenței acestor afecțiuni, (2) în majoritatea studiilor, prevalența infecției cu *H. pylori* (în special cu tulpini proinflamatorii *cagA*⁺) este mult mai scăzută la pacienții cu aceste boli esofagiene decât la pacienții din grupul de control. Mecanismul care stă la baza efectului protector pare să includă hipoclorhidria indusă de *H. pylori*. Întrucât, la nivel individual, simptomele BRGE pot să se amelioreze, să se înrăutățească sau să rămână neschimbate după tratamentul ce vizează *H. pylori*, preocupările pentru BRGE nu ar trebui să afecteze decizia asupra tratamentului pentru *H. pylori*, când există indicații.

H. pylori are un rol tot mai mult recunoscut în alte patologii gastrice. Poate fi un determinant inițial al gastritei autoimune și al anemiei pernicioase și, de asemenea, poate

Scanned with OKEN Scanner

predispune unii pacienți la deficiență de fier prin sângerări oculte și/sau prin hipoclorhidrie și prin reducerea absorbției fierului. În plus, câteva patologii extradigestive au fost legate de infecția cu *H. pylori*, deși dovada cauzalității este mai puțin solidă. Câteva studii mici despre tratamentul *H. pylori* în purpura trombocitopenică idiopatică au descris o îmbunătățire sau chiar o normalizare a numărului de trombocite (plachete sangvine) Asocierile cu boala ischemică miocardică și boala cerebrovasculară au un potențial important, dar sunt și mai controversate. Totuși, forța acestor asocieri din urmă este redusă, dacă sunt luați în considerare factorii, și cei mai mulți specialiști consideră asocierile ca fiind necauzale. Studii recente au arătat o asociere inversă între *H. pylori cagA*$^+$ cu astmul bronșic cu debut în copilărie, rinita alergică (febra fânului) și bolile atopice. Dacă statusul *H. pylori* este pur și simplu un marker sau este cauzal asociat cu protecția împotriva acestor boli rămâne să fie stabilit.

DIAGNOSTIC

Testele pentru identificarea *H. pylori* pot fi împărțite în două grupuri: teste invazive, care necesită endoscopie digestivă superioară și se bazează pe analiza fragmentelor gastrice biopsiate, și teste neinvazive (**Tabel 26-1**).

Adesea, în managementul inițial, endoscopia nu este realizată la pacienții tineri, dispeptici, fără simptome de alarmă, dar este frecvent utilizată pentru a exclude o malignitate la pacienții vârstnici. Dacă endoscopia este efectuată, cel mai convenabil test de biopsie este testul la urează în care un fragment mare sau două fragmente mici antrale de biopsie sunt plasate într-un gel ce conține uree și un indicator. Prezența ureazei *H. pylori* duce la alterarea pH-ului și, prin urmare, la o schimbare a culorii care adesea se petrece în câteva minute, dar poate necesita până la 24 de ore. Examinarea histologică pentru *H. pylori* a fragmentelor de biopsie este de asemenea precisă dacă se utilizează o colorație specială (de exemplu, Giemsa modificată sau colorație cu argint), permițând vizualizarea optimă a microorganismului. Dacă fragmentele de biosie sunt obținute din antru și din corp, studiul histologic aduce informații adiționale, incluzând gradul și tiparul inflamației, al atrofiei, al metaplaziei și al displaziei. Culturile microbiologice sunt cele mai specifice, dar pot fi insensibile din cauza dificultății izolării *H. pylori*. Când microorganismul este cultivat, identitatea sa ca *H. pylori* poate fi confirmată de apariția sa tipică la colorația Gram și de reacția sa pozitivă la testele de oxidare, cataliză și urează. În plus, susceptibilitatea microorganismului la antibiotice poate fi determinată și această informație poate fi utilă clinic în cazurile dificile. Fragmentele de biopsie ocazionale ce conțin, mai puțin frecvent, *Helicobacter* gastric non-*pylori* dau rezultate slab pozitive la testul cu urează. Identificarea pozitivă a acestor bacterii necesită vizualizarea caracteristicilor de lungime și spirale înguste în secțiunile histologice.

Testele neinvazive pentru *H. pylori* sunt standardul atunci când cancerul gastric nu trebuie să fie exclus prin endoscopie. Cel mai consecvent și precis este testul respirator cu uree. În acest test simplu, pacientul bea o soluție cu uree marcată cu izotopul neradioactiv ^{13}C și apoi suflă într-un tub. Dacă ureaza *H. pylori* este prezentă, ureea este hidrolizată și dioxidul de carbon marcat este detectat în proba respiratorie. Testul antigenului din materiile fecale, un alt test

TABEL 26-1

TESTE UTILIZATE ÎN MOD OBIȘNUIT PENTRU DETECTAREA *HELICOBACTER PYLORI*

TEST	AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Invaziv (bazat pe biopsia endoscopică)		
Testul la urează din biopsie	Rapid, simplu	Unele teste comerciale nu sunt complet sensibile înainte de 24 de ore
Histologie	Poate aduce informații histologice adiționale	Sensibilitatea dependentă de experiență și de utilizarea de colorații speciale
Cultură	Permite determinarea susceptibilității la antibiotic	Sensibilitate dependentă de experiență
Neinvaziv		
Serologie	Ieftină și comodă, nu este influențată de tratamentul antibiotic recent sau de inhibitorii de pompă de protoni în aceeași măsură ca testul respirator sau din scaun	Nu poate fi utilizat pentru urmărirea imediată după tratament, unele kituri comerciale sunt inexacte și toate sunt mai puțiin precise decât testul respirator
Testul respirator cu uree ^{13}C	Ieftin și mai simplu decât endoscopia, util pentru urmărirea după tratament	Necesită post, nu este la fel de comod precum testul din sânge sau scaun
Testul antigenului din materiile fecale	Ieftin și comod, util pentru urmărirea după tratament, poate fi util la copii	Poate fi neacceptat de persoanele din anumite culturi, poate fi un pic mai puțin exact decât testul respirator cu uree, în special când este utilizat pentru evaluarea succesului terapeutic

Scanned with OKEN Scanner

simplu, este mai comod și posibil mai ieftin decât testul respirator cu uree, dar are o acuratețe ușor mai mică în unele studii comparative. Cele mai simple teste pentru constatarea statusului *H. pylori* sunt testele serologice ce măsoară nivelele de IgG specifice din ser prin metode imunoenzimatice sau imunoblot. Cele mai bune dintre aceste teste sunt la fel de exacte ca alte metode diagnostice, dar multe teste comerciale, în special cele rapide de cabinet, nu sunt satisfăcătoare.

Testul respirator cu uree, testul antigenului din materiile fecale și testele bazate pe biopsie pot fi toate utilizate pentru evaluarea rezultatului tratamentului (**Fig. 26-2**). Totuși, deoarece aceste teste sunt dependente de încărcătura cu *H. pylori*, utilizarea lor la < 4 săptămâni după tratament poate oferi rezultate fals negative. În plus, aceste teste sunt lipsite de încredere dacă sunt efectuate până în 4 săptămâni de tratament intercurent cu antibiotice sau compuși cu bismut sau până la 2 săptămâni de tratament discontinuu cu inhibitori de pompă de protoni (IPP). În evaluarea răspunsului la tratament, testele neinvazive sunt în mod normal preferate, totuși, după ulcer gastric, endoscopia ar trebui repetată pentru a se verifica vindecarea și pentru a exclude carcinomul gastric prin eșantioane histologice suplimentare.

Testele serologice nu sunt utilizate pentru a monitoriza răspunsul la tratament întrucât scăderea graduală a titrului de anticorpi specifici pentru *H. pylori* este prea lentă pentru a fi utilă în practică.

TRATAMENT Infecția cu *H. pylori*

Cele mai clare indicații pentru tratament sunt ulcerațiile gastrice sau duodenale legate de *H. pylori* sau limfomul gastric cu celule B de grad scăzut. *H. pylori* trebuie eradicat la pacienții cu boală ulceroasă documentată, chiar dacă ulcerele sunt sau nu active în prezent, pentru a reduce probabilitatea de recidivă (Fig. 26-2). Multe ghiduri recomandă acum eradicarea *H. pylori* în dispepsia simplă neinvestigată după diagnostic neinvaziv; alții recomandă de asemenea tratament în dispepsia funcțională, în cazul în care pacientul este probabil unul dintre cei 7% (dincolo de efectul placebo) care beneficiază de un astfel de tratament. Persoanele cu antecedente heredocolaterale de cancer gastric ar trebui să fie tratate pentru eradicarea *H. pylori*, în speranța că riscul lor de cancer va fi redus. În prezent, screeningul pe scară largă în comunitate pentru *H. pylori*, precum și tratamentul ca profilaxie primară pentru cancerul gastric și ulcerul peptic, nu se recomandă, deoarece nu este clar dacă tratamentul pentru *H. pylori* scade riscul de cancer la persoanele care nu au dobândit niciodată microorganismul. Cel mai mare studiu randomizat controlat până la această dată (realizat în China) nu a arătat o scădere a riscului de cancer în cei 7 ani de urmărire, deși o analiză a unui subgrup a arătat o îmbunătățire în grupul participanților

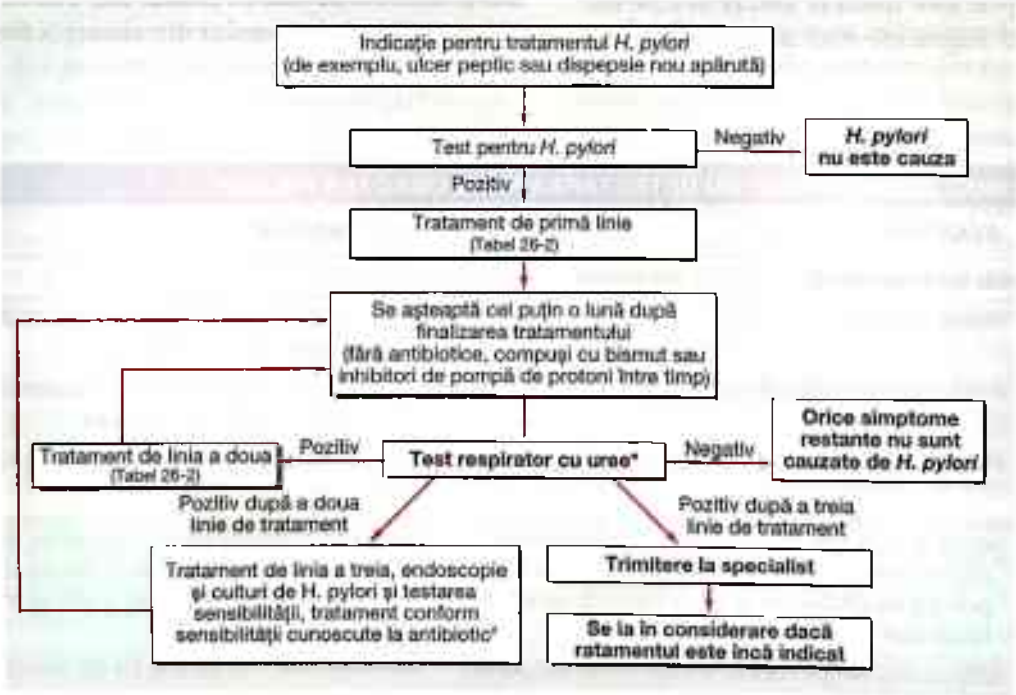


FIGURA 26-2
Algoritm pentru managementul infecției cu *Helicobacter pylori*. * Ocazional, o endoscopie și o biopsie sunt utilizate în loc de testul respirator cu uree în urmărirea după tratament. Principala indicație pentru aceste teste invazive este ulcerul gastric; în această situație, spre deosebire de ulcerul duodenal, este important să se verifice vindecarea și să se excludă adenocarcinomul gastric. *Unii specialiști utilizează acum regimuri empirice de linia a treia, dintre care mai multe au fost descrise.

Scanned with OKEN Scanner

care nu aveau deja o atrofie gastrică sau metaplazie intestinală. Alte studii au arătat o scădere a riscului de cancer după tratament, dar dimensiunea acestui efect în populații diferite rămâne neclară, iar rezultatele unor studii observaționale prospective la scară largă trebuie așteptate. Alte motive pentru a nu tratata *H. pylori* în populația asimptomatică din prezent includ (1) efectele secundare adverse ale regimurilor cu multiple antibiotice utilizate (care sunt frecvente și pot fi severe în cazuri rare), (2) rezistența la antibiotice (care poate crește la *H. pylori*) sau la alte bacterii purtătoare accidental, (3) anxietatea, care poate crește la persoanele altfel sănătoase, în special dacă tratamentul nu are succes, și (4) existența aparentă a unui subgrup de pacienți care vor dezvolta simptome de BRGE după tratament, deși tratamentul obișuit pentru *H. pylori* nu afectează simptomele sau severitatea BRGE.

Deși *H. pylori* este susceptibil la o gamă largă de antibiotice *in vitro*, monoterapia nu este de obicei un succes, probabil din cauza eliberării inadecvate a antibioticului la nișa colonizată. Eșecul monoterapiei a determinat dezvoltarea regimurilor de combinații medicamentoase, cel mai de succes fiind combinațiile triple și cvadruple. Inițial, aceste regimuri au determinat rate de eradicare a *H. pylori* de > 90% în mai multe studii; în ultimii ani totuși, rezistența la antibioticele principale a devenit mai frecventă, tendință care duce la rate de eradicare a *H. pylori* de numai 75-80% pentru regimurile mai frecvent utilizate. Regimurile actuale constau dintru-un IPP sau ranitidină bismut citrat și doi sau trei agenți antimicrobieni, administrate 7-14 zile (**Tabel 26-2**). Studiile despre optimizarea combinațiilor medicamentoase pentru creșterea eficacității continuă și este posibil ca ghidurile să se schimbe pe măsură ce domeniul se dezvoltă și statele cresc individualizarea tratamentului pentru a se potrivi modelului de rezistență locală la antibiotice și necesităților economice. Cei doi factori mai importanți pentru tratarea cu succes a infecției cu *H. pylori* sunt: complianța pacientului la tratament și folosirea de medicamente la care tulpina respectivă de *H. pylori* nu a dezvoltat rezistență. Eșecul tratamentului după întreruperi minore ale complianței este frecvent și conduce adesea la rezistență dobândită la metronidazol sau claritromicină. Pentru a sublinia importanța complianței, ar trebui date instrucțiuni scrise pacientului, iar efectele adverse minore ale tratamentului ar trebui explicate. Rezistența la claritromicină, și într-o măsură mai mică la metronidazol, este o preocupare în creștere. Rezistența la claritromicină este mai puțin prevalentă, dar, dacă este prezentă, de obicei determină eșecul tratamentului. Tulpinile de *H. pylori* care sunt aparent rezistente la metronidazol sunt mai frecvente, dar încă pot fi înlăturate prin regimuri ce conțin metronidazol, care și-au redus doar puțin eficacitatea. Evaluarea susceptibilității la antibiotic înaintea tratamentului ar fi optim de realizat, dar de obicei nu se face, deoarece

TABEL 26-2

REGIMURI DE TRATAMENT RECOMANDATE PENTRU *HELICOBACTER PYLORI*

REGIM (DURATĂ)	MEDICAMENT 1	MEDICAMENT 2	MEDICAMENT 3	MEDICAMENT 4
Regim 1: OCM (7-14 zile)[a]	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Claritromicină (500 mg x 2/zi)	Metronidazol (500 mg x 2/zi)	—
Regim 2: OCA (7-14 zile)[a]	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Claritromicină (500 mg x 2/zi)	Amoxicilină (1 g x 2/zi)	—
Regim 3: OBTM (14 zile)[c]	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Subsalicilat de bismut (2 tablete x 4/zi)	Tetraciclină HCl (500 mg x 4/zi)	Metronidazol (500 mg x 3/zi)
Regim 4[d]; secvențial (5 zile + 5 zile)	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Amoxicilină(1 g x 2/zi)		
	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Claritromicină (500 mg x 2/zi)	Tinidazol (500 mg x 2/zi)	
Regim 5[e]: OAL (10 zile)	Omeprazol[b] (20 mg x 2/zi)	Amoxicilină (1 g x 2/zi)	Levofloxacină (500 mg x 2/zi)	

[a] Meta-analizele au arătat că un regim cu durata de 14 zile este superior unei durate de 7 zile. Totuși, la populațiile unde tratamentul de 7 zile este cunoscut a avea rate mari de succes, această terapie de scurtă durată este încă adesea utilizată.

[b] Omeprazolul poate fi înlocuit cu orice alt inhibitor de pompă de protoni la o doză echivalentă sau, în regimurile 1 și 2, cu ranitidină bismut citrat (400 mg).

[c] Datele care susțin acest regim provin în special din Europa și se bazează pe bismut citrat și metronidazol (400 mg x 3/zi). Acesta este cel mai frecvent regim de linia a doua utilizat.

[d] Datele care susțin acest regim provin din Europa. Deși pe durata celor 5 zile au fost administrate secvențial medicamente diferite, dovezi recente sugerează că nu există beneficii în plus cu această abordare. Astfel, 10 zile cu patru medicamente combinate poate fi un regim la fel de bun și poate ajuta complianța.

[e] Datele care susțin acest regim de linia a doua și a treia provin din Europa. Acest regim poate fi mai puțin eficient acolo unde ratele de utilizare a chinolonelor sunt mari. Teoretic, ar fi înțelept de evitat la populațiile unde infecția cu *Clostridium difficile* este frecventă după utilizarea antibioticelor cu spectru larg.

Scanned with OKEN Scanner

endoscopia și biopsia din mucoasă sunt necesare pentru a obține *H. pylori* pentru cultură și multe laboratoare de microbiologie nu au experiență în cultivarea *H. pylori*. În absența informațiilor despre susceptibilitate, ar trebui obținută o anamneză a pacientului despre utilizarea de antibiotice (chiar și la distanță) pentru alte afecțiuni, utilizarea agentului ar trebui evitată dacă este posibil, în special în cazul claritromicinei (de exemplu, utilizarea anterioară pentru infecții de tract respirator superior). Dacă tratamentul inițial pentru *H. pylori* eșuează, pot fi utilizate una din cele două strategii (Fig. 26-2). Cea mai frecventă abordare este repetarea tratamentului empiric cu un alt regim de medicamente, de obicei terapie cvadruplă (Tabel 26-2). Abordarea secundară este endoscopie, biopsie și cultură plus tratament bazat pe sensibilitatea documentată la antibiotic. Dacă repetarea tratamentului eșuează, ideală ar fi realizarea testării susceptibilității, deși terapii empirice de linia a treia sunt adesea folosite.

Înlăturarea *Helicobacter* gastric non-*pylori* poate apărea după utilizarea compusului de bismut singur sau a regimurilor cu triplă terapie. Totuși, în absența studiilor, nu este clar dacă aceste rezultate reprezintă succesul tratamentului sau înlăturarea naturală a bacteriilor.

PROFILAXIE

Starea de purtător de *H. pylori* are o semnificație considerabilă pentru sănătatea publică în țările dezvoltate, unde este asociată cu ulcerul peptic și adenocarcinomul gastric, și în țările în curs de dezvoltare, unde adenocarcinomul gastric poate fi o cauza chiar mai frecventă de deces prin cancer mai târziu în viață. Dacă prevenția în masă ar fi de avut în vedere, vaccinarea ar fi metoda cea mai evidentă, iar imunizarea experimentală a animalelor a avut rezultate promițătoare. Cu toate acestea, dat fiind faptul că *H. pylori* a co-evoluat cu gazda sa umană de-a lungul mileniilor, prevenirea sau eliminarea colonizării la o populație de bază poate avea dezavantaje distincte. De exemplu, absența de-a lungul vieții a *H. pylori* este un factor de risc de complicații ale BRGE, inclusiv adenocarcinomul esofagian. S-a speculat că dispariția *H. pylori* poate fi asociată cu un risc crescut de alte boli emergente ce reflectă aspecte ale stilului de viață occidental, cum ar fi astmul bronșic, obezitatea și, teoretic, chiar diabetul zaharat tip 2.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 27

SALMONELOZELE

David A. Pegues ■ Samuel I. Miller

Bacteriile din genul *Salmonella* sunt foarte adaptate pentru dezvoltarea atât la oameni, cât și la animale și determină un spectru larg de boli. Creșterea serotipurilor *S. typhi* și *S. paratyphi* este restricționată la gazdele umane la care aceste microorganisme determină febră enterică (tifoidă). Restul de serotipuri (*Salmonella* nontifică sau NTS) pot coloniza tracturile gastrointestinale ale unei game largi de animale, incluzând mamifere, reptile, păsări și insecte. Mai mult de 200 de serotipuri sunt patogene la oameni, la care determină adesea gastroenterită și pot fi asociate cu infecții localizate și/sau cu bacteriemie.

ETIOLOGIE

Acest gen vast de bacili Gram-negativi din familia Enterobacteriaceae constă din două specii: *S. enterica*, ce conține șase subspecii, și *S. bongori*. *S. enterica* subspecia I include aproape toate serotipurile patogene pentru oameni. Conform actualului sistem de nomenclatură pentru *Salmonella*, denumirea taxonomică completă pentru *S. enterica* subspecia *enterica* subtipul *typhimurium* poate fi prescurtată la *Salmonella* serotipul *typhimurium* sau, mai simplu, *S. typhimurium*.

Membrii a șapte subspecii de *Salmonella* sunt clasificați în > 2 500 de serotipuri în conformitate cu antigenul somatic O [componente lipopolizaharidice (LPS) ale peretelui celular], antigenul Vi de suprafață (restricționat la *S. typhi* și *S. paratyphi* C) și antigenul H flagelar. Pentru simplificare, cele mai multe serotipuri de *Salmonella* sunt numite după orașul unde au fost identificate și, adesea, serotipul este utilizat pentru definirea speciei.

Salmonelele sunt bacili Gram-negativi, care nu formează spori, facultativi anaerobi, care măsoară de la 2-3 la 0,4-0,6 µm. Identificarea inițială a salmonelelor în laboratorul de microbiologie clinică se bazează pe caracteristicile de creștere. Salmonelele, la fel ca alte Enterobacteriaceae, produc acid la fermentația glucozei, reduc nitrații și nu produc citocrom oxidază. În plus, toate salmonelele, exceptând *S. gallinarum-pullorum*, sunt mobile, datorită flagelilor de pe întreaga suprafață, și toate, cu excepția *S. typhi*, produc gaz (H_2S) la fermentația zahărului. De remarcat, doar 1% dintre izolatele clinice fermentează lactoza; un înalt grad de suspiciune trebuie menținut pentru a detecta aceste rare izolate clinice ce fermentează lactoza.

Deși serotiparea tuturor antigenelor de suprafață poate fi utilizată pentru identificarea formală, cele mai multe laboratoare realizează câteva simple reacții de aglutinare ce definesc serogrupurile antigen O specifice, desemnate A, B, C_1, C_2, D și E. Tulpinile din aceste șase serogrupuri determină aproximativ 99% dintre infecțiile cu *Salmonella* la oameni și la alte animale cu sânge cald. Metodele de identificare moleculară, incluzând electroforeza pe câmp de gel pulsat și amprentarea prin reacția de polimerizare în lanț (PCR), sunt utilizate în investigațiile epidemiologice pentru a diferența tulpinile de *Salmonella* de serotipurile comune.

PATOGENEZĂ

Toate infecțiile cu *Salmonella* încep cu ingerarea microorganismului, cel mai frecvent prin alimente sau apă contaminate. Doza infecțioasă este de 10^3-10^6 unități formatoare de colonii. Condițiile care scad fie aciditatea stomacului (vârsta < un an, ingestia de antiacide sau boala aclorhidrică), fie integritatea intestinală (boala inflamatorie intestinală, intervenții chirurgicale anterioare sau alterarea florei intestinale prin administrarea de antibiotice) cresc susceptibilitatea la infecția cu *Salmonella*.

Când *S. typhi* și *S. paratyphi* ajung în intestinul subțire, ele penetrează stratul de mucus intestinal și traversează bariera intestinală prin celulele microfold (M) fagocitice ce se găsesc în plăcile Peyer. Salmonelele pot iniția formarea membranelor plisate la celulele epiteliale nonfagocitice normale. Aceste pliuri se extind spre exterior și includ bacteriile aderente în vezicule mari printr-un proces numit endocitoză mediată bacterian (BME). BME este dependentă de livrarea directă a proteinelor salmonelelor în citoplasma celulelor epiteliale printr-un sistem secretor bacterian specializat (secreție tip III). Aceste proteine bacteriene mediază

Scanned with OKEN Scanner

alterarea în citoscheletul actinic care este necesar pentru asimilarea salmonelelor.

După ce trec de stratul epitelial al intestinului subțire, *S. typhi* și *S. paratyphi*, care produc febra enterică (tifoidă), sunt fagocitate de macrofage. Aceste salmonele supraviețuiesc mediului antimicrobian al macrofagelor prin detectarea semnalelor de mediu care inițiază alterări în sistemele reglatoare ale bacteriilor fagocitate. De exemplu, PhoP/PhoQ (cel mai bine caracterizat sistem reglator) inițiază expresia proteinelor membranei externe și mediază modificările LPS astfel încât suprafața bacteriană alterată poate rezista activității microbactericide și poate altera semnalizarea celulei gazdă. În plus, salmonelele codifică un sistem de secreție de tip III ce transmite direct proteinele bacteriene peste membrana fagozomului în citoplasma macrofagului.

Odată fagocitate, salmonelele tifoide disemnează prin corp în macrofage prin sistemul limfatic și colonizează țesuturile reticuloendoteliale (ficat, splină, ganglioni limfatici și măduvă hematopoietică). Pacienții au semne și simptome puține sau deloc în această perioadă inițială de incubație. Semnele și simptomele, incluzând febra și durearea abdominală, rezultă probabil din secreția de citokine de către macrofage și celulele epiteliale ca răspuns la produșii bacterieni care sunt recunoscuți de receptorii imuni ereditari când un număr critic de microorganisme s-au replicat. În timp, dezvoltarea hepatosplenomegaliei este probabil legată de recrutarea celulelor mononucleare și dezvoltarea unui răspuns imun mediat celular specific, dobândit la colonizarea cu *S. typhi*. Recrutarea celulelor mononucleare adiționale și a limfocitelor în plăcile Peyer în timpul celor câteva săptămâni după colonizarea/infecția inițială poate duce la creșterea marcată și necroza plăcilor Peyer care poate fi mediată de produșii bacterieni ce promovează moartea celulară precum și răspunsul inflamator.

Spre deosebire de febra enterică ce se caracterizează prin infiltrarea celulelor mononucleare în mucoasa intestinului subțire, gastroenterita NTS se caracterizează prin infiltrarea masivă cu leucocite polimorfonucleare (PMN) atât în mucoasa intestinului subțire, cât și a colonului. Acest răspuns pare să depindă de inducția interleukinei (IL) 8, un factor chemotactic neutrofilic puternic, care este secretată de celulele intestinale ca rezultat al colonizării cu *Salmonella*, și translocarea proteinelor bacteriene în citoplasma celulei gazdă. Degranularea și eliberarea de substanțe toxice de către neutrofile poate determina deterioararea mucoasei intestinale, cauzând diareea inflamatorie observată la gastroenterita nontifoidică.

FEBRA ENTERICĂ (TIFOIDĂ)

Febra enterică (tifoidă) este o boală sistemică, caracterizată prin febră și dureri abdominale și determinată de diseminarea *S. typhi* și *S. paratyphi*. Boala a fost numită inițial febră tifoidă datorită similarității clinice cu tifosul. Totuși, la începutul anilor 1800, febra tifoidă a fost definită patologic clar ca boală unică pe baza asocierii cu mărirea plăcilor Peyer și a ganglionilor limfatici mezenterici. În 1869, datorită locului anatomic al infecției, termenul de febră tifoidă a fost propus ca denumire alternativă pentru a diferenția febra tifoidă de tifos. Totuși, până în ziua de azi, cele două denumiri sunt utilizate alternativ.

EPIDEMIOLOGIE

Spre deosebire de alte serotipuri de *Salmonella*, agenții etiologici ai febrei enterice – *S. typhi* și *S. paratyphi* serotipurile A, B, și C – nu au gazde cunoscute, altele decât oamenii. Cel mai frecvent, transmiterea prin alimente sau apă rezultă prin contaminarea fecală de la purtătorii bolnavi sau cronici asimptomatici. A fost descrisă transmiterea sexuală între parteneri de sex masculin. Lucrătorii din domeniul sănătății dobândesc ocazional febra tifoidă după expunerea la pacienții infectați sau în timpul prelucrării probelor clinice și a culturilor.

Odată cu îmbunătățirile în manipularea alimentelor și tratarea apei/canalizării, febra tifoida a devenit rară în țările dezvoltate. Cu toate acestea, la nivel mondial, se estimează că există 22 de milioane de cazuri de febră tifoidă, cu 200 000 de decese anual. Incidența este cea mai mare (> 100 de cazuri la 100 000 în populație pe an) în Asia Central-Sudică și de Sud-Est, medie (10–100 cazuri la 100 000) în restul Asiei, Africa, America Latină și Oceania (cu excepția Australiei și a Noii Zeelande) și scăzută în alte părți ale lumii (**Fig. 27-1**). O incidență crescută a febrei enterice se corelează cu o salubritate precară și lipsa accesului la apă potabilă curată. În regiunile endemice, febra tifoidă este mai frecventă în mediul urban decât în zonele rurale și în rândul copiilor mici și al adolescenților. Factorii de risc includ apa sau gheața contaminate, inundațiile, produsele alimentare și băuturile achiziționate de la vânzătorii ambulanți, fructele și legumele crude cultivate în câmpurile fertilizate cu apă de canal, contacte de uz casnic cu bolnavi, absența igienei mâinilor și accesul la toaletă și dovezile prealabile ale infecției cu *Helicobacter pylori* (o asociație probabil legată de aciditatea gastrică redusă cronic). Se estimează că există un caz de febră paratifoidă pentru patru cazuri de febră tifoidă, dar incidența infecției asociate cu *S. paratyphi* A pare să fie în creștere, în special în India; această creștere poate fi un rezultat al vaccinării pentru *S. typhi*.

Tulpinile multidrug rezistente (MDR) de *S. typhi* au apărut în 1989 în China și Asia de Sud-Est și de atunci au diseminat pe scară largă. Aceste tulpini conțin plasmide care codifică rezistența la cloramfenicol, ampicilină și trimetoprim – antibiotice utilizate mult timp pentru a trata febra enterică. Odată cu utilizarea crescută a fluorochinolonelor pentru a trata febra tifoidă MDR în anii 1990, tulpinile de *S. typhi* și *S. paratyphi* cu sensibilitate redusă la ciprofloxacină [concentrație minimă inhibitorie (CMI), 0,125–1 pg/mL] au apărut în subcontinentul indian, sudul Asiei și (cel mai recent) Africa subsahariană și au fost asociate cu eșecul

Scanned with OKEN Scanner

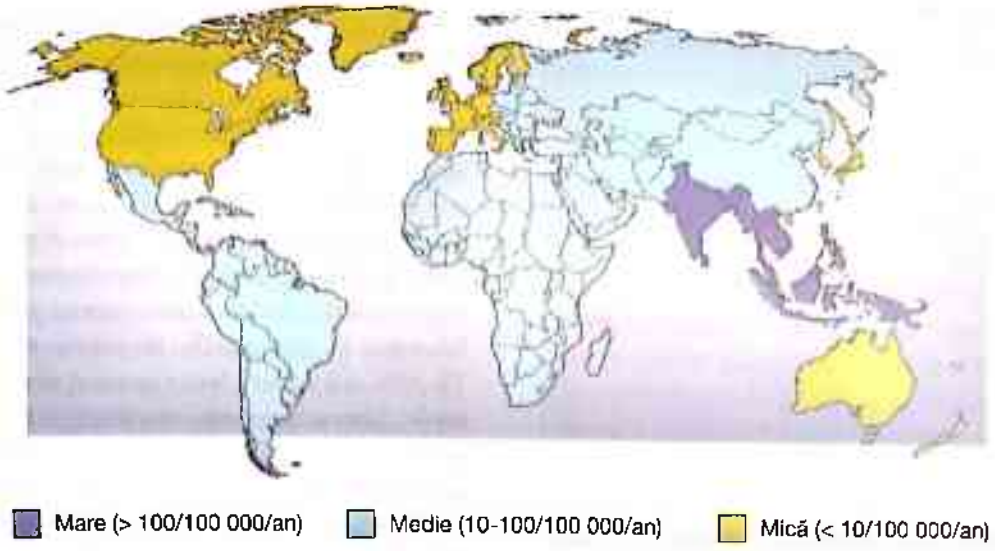


FIGURA 27-1
Incidența anuală a febrei tifoide la 100 000 de persoane (Adaptată din Crump J.A. et al. *The global burden of typhoid fever.* Bull World Health Organ 82:346, 2004.)

tratamentului clinic. Testarea de izolate pentru rezistența la chinolona acidului nalidixic de primă generație detectează cele mai multe, dar nu toate tulpinile cu sensibilitate redusă la ciprofloxacină.

Incidența febrei enterice printre călătorii din SUA este estimată la 3-30 cazuri la 100 000. Din 1902 cazuri de febră tifoidă asociată cu *S. typhi* raportate la Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) din SUA în perioada 1999- 2006, 79% au fost asociate cu o călătorie recentă internațională, cel mai frecvent în India (47%), Pakistan (10%), Bangladesh (10%), Mexic (7%) și Filipine (4%). Doar 5% dintre turiști diagnosticați cu febră tifoidă au primit vaccin pentru *S. typhi*. În general, 13% dintre izolatele de *S. typhi* din Statele Unite au fost rezistente la ampicilină, cloramfenicol și trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), și proporția de izolate rezistente la acidul nalidixic a crescut de la 19% în 1999 la 58% în 2006. Infecția cu *S. typhi* rezistentă la acid nalidixic (ANR) a fost asociată cu o călătorie pe subcontinentul indian. Din cele 25-30% cazuri raportate de febră enterică în Statele Unite dobândită pe teritoriul intern, majoritatea sunt sporadice, dar focare legate de produsele alimentare contaminate și purtători cronici necunoscuți anterior continuă să apară.

EVOLUȚIA CLINICĂ

Febra tifoidă este un termen impropriu, în care caracteristicile marcante ale acestei boli – febra și durerile abdominale – sunt variabile. În timp ce febra este documentată la prezentare în > 75% dintre cazuri, durerea abdominală este raportată în doar 30-40%. Astfel, un indice ridicat de suspiciune pentru această boală sistemică potențial letală este necesar atunci când o persoană se prezintă cu febră și un istoric de călătorie recentă într-o țară în curs de dezvoltare.

Perioada de incubație pentru *S. typhi* este în medie de 10-14 zile, dar variază de la 3 la 21 de zile, în funcție de mărimea inoculului și de starea de sănătate și statusul imun ale gazdei. Cel mai important simptom este febra prelungită (38,8°-40,5 ° C; 101,8°-104,9°F), care poate continua până la 4 săptămâni dacă este netratată. Se consideră că *S. paratyphi* A provoacă o boală mai ușoară decât *S. typhi*, cu simptome predominant gastrointestinale. Cu toate acestea, un studiu prospectiv de 669 cazuri consecutive de febră tifoidă din Kathmandu, Nepal, a arătat că infecțiile au fost imposibil de diferențiat clinic. În această serie, simptomele raportate la evaluarea medicală inițială au inclus cefalee (80%), frisoane (35-45%), tuse (30%), transpirații (20-25%), mialgii (20%), stare de rău (10%) și artralgii (2-4%). Simptomele gastrointestinale au inclus anorexie (55%), dureri abdominale (30-40%), greață (18-24%), vărsături (18%) și diaree (22-28%) mai frecvent decât constipație (13-16%). Constatările fizice au inclus limbă candidozică (51-56%), splenomegalie (5-6%) și sensibilitate abdominală (4-5%).

Constatările fizice inițiale ale febrei enterice includ erupție cutanată („puncte roz"; 30%), hepatosplenomegalie (3-6%), epistaxis și bradicardie relativă la punctul maxim al febrei (< 50%). Punctele roz (Fig. 27-2) alcătuiesc o erupție maculopapulară discretă, de culoarea somonului, palidă, situată în primul rând pe trunchi și piept. Erupția este evidentă la circa 30% dintre pacienți la sfârșitul primei săptămâni și se rezolvă fără semne după 2-5 zile. Pacienții pot prezenta două sau trei valuri de leziuni, și *Salmonella* pot fi cultivate prin biopsia acestor leziuni. Dispariția erupțiilor cutanate este dificil de detectat la pacienții cu tegumente închise la culoare.

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 27-2
„Puncte roz", erupția febrei enterice produsă de *S. typhi* sau *S. paratyphi*.

Dezvoltarea bolii severe (care apare la aproximativ 10-15% dintre pacienți) depinde de factorii ce țin de gazdă (imunosupresie, terapie cu antiacide, expunerea anterioară și vaccinare), virulența tulpinii și a inoculului și alegerea tratamentului cu antibiotice. Hemoragiile gastrointestinale (10-20%) și perforația intestinală (1-3%) apar cel mai frecvent în a treia și a patra săptămână de boală și rezultă din hiperplazia, ulcerația și necroza plăcilor ileocecale Peyer de la locul inițial de infiltrare al *Salmonellei*. Ambele complicații pun viața în pericol și necesită reechilibrare hidrică imediată și intervenție chirurgicală, cu acoperire antibiotică extinsă pentru peritonita polimicrobiană (Cap. 25), precum și tratarea hemoragiilor gastrointestinale, incluzând rezecția intestinului. Manifestările neurologice apar la 2-40% dintre pacienți și includ meningita, sindromul Guillain-Barré, nevrita și simptomele neuropsihiatrice (descrise ca „delir mormăit" sau „comă de veghe"), cu strângerea lenjeriei de pat sau de obiecte imaginare.

Complicațiile rare, a căror incidență este redusă de tratamentul imediat cu antibiotice, includ coagularea intravasculară diseminată, sindromul hematofagocitic, pancreatita, abcese și granuloame hepatice și splenice, endocardita, pericardita, miocardita, orhita, hepatita, glomerulonefrita, pielonefrita și sindromul hemolitic-uremic, pneumonia severă, artrita, osteomielita și parotidita. Până la 10% dintre pacienți dezvoltă o recidivă ușoară, de obicei, în termen de 2-3 săptămâni de la rezoluția febrei și în asociație cu același tip de tulpină și profil de susceptibilitate.

Până la 10% dintre pacienții netratați cu febră tifoidă elimină *S. typhi* în fecale în maximum 3 luni, și 1-4% devin purtători asimptomatici cronici, eliminând *S. typhi* în urină sau scaun în > 1 an. Purtătorul cronic este mai frecvent în rândul femeilor, al copiilor și al persoanele care au anomalii biliare sau infecție concomitentă a vezicii urinare cu *Schistosoma haematobium*. Anomaliile anatomice asociate cu această afecțiune din urmă permit probabil colonizarea prelungită.

DIAGNOSTIC

Având în vedere că prezentarea clinică a febrei tifoide este relativ nespecifică, diagnosticul trebuie să fie luate în considerare la orice călător febril care se întoarce dintr-o regiune în curs de dezvoltare, în special subcontinentul indian, Filipine sau America Latină. Alte diagnostice care trebuie luate în considerare la acești călători includ malaria, hepatita, enterita bacteriană, febra dengue, infecțiile rickettsiale, leptospiroza, abcese hepatice amoebiene și infecțiile acute cu HIV. În afara unei culturi pozitive, niciun test de laborator nu este specific diagnostic pentru febra tifoidă. În 15-25% din cazuri, leucopenia și neutropenia sunt detectabile. Leucocitoza este mai frecventă în rândul copiilor, în primele 10 de zile de boală, și în cazurile complicate prin perforație intestinală sau infecții secundare. Alte rezultate de laborator nespecifice includ creșterea moderată a testelor funcției hepatice și a valorilor enzimelor musculare.

Diagnosticul definitiv al febrei tifoide necesită izolarea *S. typhi* sau *S. paratyphi* din sânge, măduvă hematogenă, alte locuri sterile, punctele rozate, scaun sau secreții intestinale. Sensibilitatea hemoculturii este doar de 40-80%, probabil din cauza ratelor ridicate ale consumului de antibiotice în zonele endemice și a cantităților mici de *S. typhi* (de exemplu, < 15 microorganisme/mL) prezente de obicei în sânge. Deoarece aproape toate microorganismele *S. typhi* din sânge se asociază cu fracția celule mononucleare/trombocite, centrifugarea sângelui și cultura sângelui necoagulat pot reduce în mod substanțial timpul de izolare al microorganismului, dar nu cresc sensibilitatea.

Cultura măduvei hematopoietice este 55-90% sensibilă, și, spre deosebire de hemocultură, randamentul nu este redus cu până la 5 zile de tratament anterior cu antibiotice. Cultura secrețiilor intestinale (obținută cel mai bine printr-un test string duodenal neinvaziv) poate fi pozitivă, în ciuda culturii negative din măduva hematogenă. Dacă sângele, măduva hematogenă și secrețiile intestinale sunt toate cultivate, randamentul este > 90%. Culturile din scaun, deși negative în 60-70% dintre cazuri în prima săptămână, pot deveni pozitive în a treia săptămână de infecție la pacienții netratați.

Mai multe teste serologice, inclusiv testul clasic Widal pentru „aglutinine febrile," sunt disponibile. Niciunul dintre aceste teste nu este suficient de sensibil sau specific pentru a înlocui metodele bazate pe cultură pentru diagnosticul febrei tifoide în țările dezvoltate. Au fost identificate teste PCR și ale probei de ADN care detectează *S. typhi* în sânge, dar nu au fost încă dezvoltate pentru utilizarea clinică.

TRATAMENT **Febra enterică (tifoidă)**

Administrarea promptă a tratamentului antibiotic adecvat previne complicațiile severe ale febrei tifoide și are ca rezultat o rată de caz-fatalitate < 1%. Alegerea inițială a antibioticelor depinde de susceptibilitatea tulpinilor de *S. typhi* și *S. paratyphi* din mediul de rezidență

Scanned with OKEN Scanner

sau de călătorie (**Tabelul 27-1**). Pentru tratamentul febrei tifoide susceptibile la medicamente, fluorochinolonele sunt clasa cea mai eficientă de agenți, cu rate de vindecare de circa 98% și rate de recidivă și a transportului fecal < 2%. Experiența cu ciprofloxacină este cea mai extinsă. Terapia de scurtă durată cu ofloxacină are un succes similar împotriva infecțiilor cauzate de tulpinile susceptibile la acid nalidixic. Cu toate acestea, incidența crescută de *S. typhi* NAR în Asia, care este, probabil, legată de disponibilitatea pe scară largă a fluorochinolonelor ce se pot achiziționa fără rețetă, determină limitarea utilizării acestei clase de medicamente pentru terapia empirică. Pacienții infectați cu tulpini de *S. typhi* NAR ar trebui tratați cu ceftriaxonă, azitromicină sau ciprofloxacină în doze mari. Terapia în doze mari de fluorochinolone timp de 7 zile pentru febra tifoidă NAR a fost asociată cu rezoluția întârziată a febrei și cu rate crescute de eliminare fecală în timpul convalescenței. Pentru tulpinile NAR, sunt indicate 10-14 zile de doze mari de ciprofloxacină.

Ceftriaxona, cefotaximul și cefiximul (oral) sunt eficiente pentru tratamentul febrei tifoide MDR, incluzând NAR și tulpinile rezistente la fluorochinolone. Acești agenți înlătură febra în circa o săptămână, cu rate de eșec de 5-10%, rate de eliminare fecală de < 3% și rate de recidivă de 3-6%. Azitromicina orală determină scăderea febrei în 4-6 zile, cu rate de recidivă și de eliminare fecală în convalescență de < 3%. Împotriva tulpinilor NAR, azitromicina este asociată cu rate mai mici de eșec al tratamentului și durate mai scurte de spitalizare decât fluorochinolonele. În ciuda eficienței de distrugere *in* vitro a *Salmonellei*, cefalosporinele de prima și a doua generație, precum și aminoglicozidele sunt ineficiente în tratamentul infecțiilor clinice.

Cei mai mulți pacienți cu febră tifoidă necomplicată pot fi tratați la domiciliu, cu antibiotice orale și antipiretice. Pacienții cu vărsături persistente, diaree și/sau distensie abdominală ar trebui spitalizați și ar trebui să primească terapie de susținere, precum și cefalosporine de a treia generație sau fluorochinolone, parenteral, în funcție de profilul de susceptibilitate. Tratamentul trebuie administrat cel puțin 10 zile sau 5 zile după încetarea febrei.

Într-un studiu randomizat, prospectiv, dublu orb, la care au participat pacienți grav bolnavi, cu febră enterică (de exemplu, cei cu șoc sau obnubilare), din Indonezia din anii 1980, administrarea de dexametazonă (ca doză inițială de 3 mg/kgcorp, urmată de opt doze de 1 mg/kgcorp la fiecare 6 ore) cu cloramfenicol a fost asociată cu o rată a mortalității substanțial scăzută față de tratamentul doar cu cloramfenicol (10% vs 55%). Deși acest studiu nu a fost repetat în era post-cloramfenicol, febra

TABEL 27-1

TERAPIA ANTIBIOTICĂ PENTRU FEBRA ENTERICĂ LA ADULȚI

INDICAȚIE	AGENT	DOZĂ (CALE DE ADMINISTRARE)	DURATĂ, ZILE
Tratament empiric			
	Ceftriaxonă[a]	1-2 g/zi (i.v.)	7-14
	Azitromicină	1 g/zi (p.o.)	5
Susceptibilitate completă			
	Ciprofloxacină[b] (prima linie)	500 mg x 2/zi (p.o.) sau 400 mg la 12 ore (i.v.)	5-7
	Amoxicilină (a doua linie)	1 g x 3/zi (p.o.) sau 2 g la 6 ore (i.v.)	14
	Cloramfenicol	25 mg/kgcorp x 3/zi (p.o. sau i.v.)	14-21
	Trimetroprim-sulfametoxazol	160/800 mg x 2/zi(p.o.)	7-14
Rezistență polimedicamentoasă			
	Ciprofloxacină	500 mg x 2/zi (p.o.) sau 400 mg la 12 ore (i.v.)	5-7
	Ceftriaxonă	2-3 g/zi (i.v.)	7-14
	Azitromicină	1 g/zi (p.o.)[c]	5
Rezistență la acidul nalidixic			
	Ceftriaxonă	2-3 g/zi (i.v.)	7-14
	Azitromicină	1 g/zi (p.o.)	5
	Ciprofloxacină în doză mare	750 mg x 2/zi (p.o.) sau 400 mg la 8 ore (i.v.)	10-14

[a] Sau o altă cefalosporină de generația a treia (de exemplu, cefotaxim 2 g la 8 ore i.v. sau cefiximă, 400 mg x 2/zi (p.o.).
[b] Sau ofloxacină 400 mg x 2/zi (p.o.) pentru 2-5 zile.
[c] Sau 1 g pe zi urmat de 500 mg/zi p.o. pentru 6 zile.

Scanned with OKEN Scanner

enterică severă rămâne una din puținele indicații pentru tratamentul cu glucocorticoizi al unei infecții bacteriene acute.

Dintre pacienții care devin purtători cronici de *Salmonella*, 1-5% pot fi tratați pentru 4-6 săptămâni cu antibiotice orale adecvate. Tratamentul oral cu amoxicilină, TMP-SMX, ciprofloxacină sau norfloxacină are o eficacitate de 80% în eradicarea purtătorilor cronici cu microorganisme susceptibile. Totuși, în cazuri de anomalii anatomice (de exemplu, calculi biliari sau renali), eradicarea necesită adesea atât terapie antibiotică, cât și corecție chirurgicală.

PROFILAXIE ȘI CONTROL

Teoretic, este posibilă eliminarea salmonelelor ce determină febră enterică deoarece acestea supraviețuiesc numai în gazde umane și sunt răspândite prin alimente și apă contaminate. Cu toate acestea, având în vedere prevalența mare a bolii în țările în curs de dezvoltare care nu au canalizare și un tratament adecvat a apei, acest obiectiv este în prezent nerealist. Astfel, turiștii în țările în curs de dezvoltare ar trebui să fie sfătuiți să monitorizeze cu atenție ingestia de alimente și apă și să ia în considerare vaccinarea.

Sunt disponibile în comerț două vaccinuri: (1) Ty21a, un vaccin oral cu *S. typhi* viu atenuat (administrat în zilele 1, 3, 5, 7 și cu un rapel la fiecare 5 ani), și (2) Vi CPS, un vaccin parenteral constând din polizaharida Vi purificată din capsula bacteriană (administrat într-o doză, cu un rapel la fiecare 2 ani). Vechiul vaccin parenteral cu celule integrale tifoide/paratifoide A și B nu mai este autorizat, în mare parte din cauza efectelor secundare semnificative (vezi mai jos). Un vaccin cu celule integrale omorâte cu acetonă este disponibil pentru utilizare numai de către armata SUA. Vârsta minimă de vaccinare este 6 ani pentru Ty21a și 2 ani pentru Vi CPS. În prezent, nu există niciun vaccin autorizat pentru febra paratifoidă.

O meta-analiză pe scară largă a studiilor despre vaccin, ce compară vaccinul cu celule integrale, Ty21a și VI CPS la populațiile din zonele endemice, indică faptul că, în timp ce toate cele trei vaccinuri au eficacitate similară pentru primul an, eficacitatea cumulată pe 3 ani a vaccinului cu celule integrale (73%) o depășește atât pe cea a Ty21a (51%), cât și pe cea a Vi CPS (55%). În plus, vaccinul cu celule integrale omorât termic își menține eficacitatea 5 ani, în timp ce Ty21a și Vi CPS își mențin eficacitatea 4 și, respectiv, 2 ani. Cu toate acestea, vaccinul cu celule integrale este asociat cu o incidență mult mai mare a efectelor secundare (în special febră: 16% vs. 1-2%) decât celelalte două vaccinuri.

Vaccinul antitifoidic Vi CPS este slab imunogen la copiii cu vârsta < 5 ani, din cauza proprietăților independente de celulele T. În vaccinul Vi-ARPM recent dezvoltat, Vi se leagă de o proteină recombinantă netoxică ce este identică cu exotoxina A a *Pseudomonas aeruginosa*. La copiii de 2-4 ani, două injecții de Vi-ARPM induc un răspuns la Vi mai mare al celulelor T și niveluri mai ridicate de anticorpi IgG serici decât s-a întâmplat cu Vi CPS la copii de 5 până la 14 ani. Într-un studiu de două doze la copiii cu vârsta de 2- 5 ani din Vietnam, Vi-Repa a oferit eficacitate de 91% la 27 de luni și 88% eficacitate la 43 de luni și a fost foarte bine tolerat. Acest vaccin nu este încă disponibil în comerț în Statele Unite. Cel puțin trei noi vaccinuri vii sunt în cercetare clinică și se pot dovedi mai eficace și cu efect mai de durată decât vaccinurile vii anterioare.

Vaccinul antitifoidic nu este necesar pentru călătoriile internaționale, dar este recomandat pentru călătoriile în zonele în care există un risc moderat spre ridicat de expunere la *S. typhi*, mai ales pentru cei care călătoresc în Asia de Sud și alte regiuni în curs de dezvoltare din Asia, Africa, Caraibe și America Centrală și de Sud și care vor fi expuși la mâncare și băuturi potențial contaminate. Vaccinul anti-febră tifoidă trebuie luat în considerare chiar și pentru persoanele care planifică < 2 săptămâni de călătorie în zonele cu risc ridicat. În plus, laboranții care se ocupă cu *S. typhi* și cei care au contact în casă cu purtători cunoscuți de *S. typhi* ar trebui să fie vaccinați. Deoarece eficacitatea protectoare a vaccinului poate fi depășită de inoculul mare, care este întâlnit de obicei în expunerile prin alimente contaminate, imunizarea este un adjuvant și nu un substituent pentru evitarea alimentelor și a băuturilor cu risc crescut. Imunizarea nu este recomandată la adulții care locuiesc în zonele endemice pentru tifos sau pentru managementul persoanelor care poate au fost expuse la un focar dintr-o sursă comună.

Febra tifoidă este o boală cu declarare obligatorie în Statele Unite. Departamentele de sănătate individuale au propriile lor ghiduri pentru a permite lucrătorilor care manevrează alimente, purtători sau bolnavi, sau personalului medical să se întoarcă la serviciu. Sistemul de raportare permite departamentelor de sănătate publică să identifice potențialii pacienți-sursă și să trateze purtătorii cronici pentru a preveni alte focare. În plus, din moment ce 1–4% dintre pacienții cu infecție cronică de *S. typhi* devin purtători cronici, este important să se monitorizeze pacienții (în special cei care asigură îngrijirea copiilor și cei care lucrează cu produsele alimentare) pentru a-i identifica pe purtătorii cronici și pentru a trata această condiție, dacă este indicat.

SALMONELOZELE NONTIFICE

EPIDEMIOLOGIE

În Statele Unite, incidența infecției cu NTS s-a dublat în ultimele două decenii; cifra din 2009 este aproximativ 14 milioane de cazuri anual. În 2007, incidența infecției NTS în această țară a fost de 14,9 la 100 000 de persoane – cea mai mare rată printre 11 patogeni intestinali alimentari aflați sub supraveghere activă. Cinci serotipuri reprezintă o jumătate dintre infecțiile din SUA în 2007: *typhimurium* (19%), *enteritidis* (14%), Newport (9%), Javiana (5%) și Heidelberg (4%).

Scanned with OKEN Scanner

Incidența salmonelozei nontifice este cea mai mare în timpul sezonului ploios în zonele cu climă tropicală și în timpul lunilor calde din zonele cu climă temperată, care coincide cu vârful focarele de toxiinfecție alimentară. Rata de morbiditate și mortalitate asociată cu NTS este cea mai mare în rândul persoanelor în vârstă, al copiilor și al persoanelor imunocompromise, inclusiv cele cu hemoglobinopatii, infecție cu HIV sau infecții care determină blocarea sistemului reticuloendotelial (de exemplu, bartoneloză, malarie, schistosomiază și histoplasmoză).

Spre deosebire de *S. typhi* și *S. paratyphi*, al căror unic rezervor este omul, NTS pot fi achiziționate de la mai multe rezervoare de animale. Transmisia este cel mai frecvent asociată cu produsele alimentare animale, în special ouă, carne de pasăre, carne insuficient gătită termic, produse lactate, legume și fructe proaspete contaminate cu deșeuri animale.

Infecția cu *S. enteritidis* asociată cu consumul de ouă de găină a apărut ca o cauză majoră a toxiinfecțiilor alimentare în anii 1980-1990. Infecția cu *S. enteritidis* a ovarelor și a țesutului oviductului superior al găinilor duce la contaminarea conținutului ouălelor înainte de depunerea cojii. Infecția se extinde la găinile ouătoare din efectivele de reproducere și prin contactul cu rozătoarele și gunoiul de grajd. Din 997 de focare de *S. enteritidis* cu sursă confirmată care au fost raportate la CDC în perioada 1985-2003, 75% au fost asociate cu ouăle crude sau gătite insuficient. După un maxim de 3,9 cazuri la 100 000 de locuitori din SUA în 1995, incidența infecției cu *S. eteritidis* a scăzut substanțial la 1,7 la 100 000 în anul 2003; această scădere reflectă îmbunătățirea măsurilor de control din ferme, a refrigerării și a educării consumatorilor și a persoanelor ce lucrează în serviciile alimentare. Transmiterea prin ouă contaminate poate fi prevenită prin gătirea ouălelor până când gălbenușul se solidifică și prin pasteurizarea produselor din ouă.

Centralizarea prelucrării produselor alimentare și distribuția pe scară largă a produselor alimentare au contribuit la creșterea incidenței NTS în țările dezvoltate. Alimente fabricate la care au fost depistate recent focare de *Salmonella* includ untul de arahide, produsele din lapte, inclusiv formulele pentru sugari, și diverse alimente prelucrate, incluzând cerealele ambalate pentru micul dejun, sosuri, mâncărurile preparate congelate și snacks-urile. Focare mari au fost, de asemenea, legate de produse proaspete, incluzând germenii de lucernă, pepenele galben, sucul de portocale proaspăt stors și roșiile; aceste elemente devin contaminate de gunoiul de grajd sau de apa dintr-un singur loc și apoi sunt distribuite pe scară largă.

Dintre infecțiile sporadice cu *Salmonella* din Statele Unite, 6% sunt atribuite contactului cu reptile și amfibieni, în special iguane, șerpi, broaște țestoase și șopârle. Infecția cu *Salmonella* asociată reptilelor duce mai frecvent la spitalizare și implică mai frecvent copiii decât alte infecții cu *Salmonella*. Alte animale de companie, precum aricii africani, șerpii, păsările, rozătoarele, puii, rățuștele, câinii și pisicile, sunt, de asemenea, surse potențiale de NTS.

Creșterea rezistenței la antibiotice a speciilor de NTS este o problemă globală și a fost legată de utilizarea pe scară largă a agenților antimicrobieni la animalele pentru consum și în special în hrana animalelor. La începutul anilor 1990, *S. typhimurium* tip 104 fag definitiv (DT104), caracterizat prin rezistența la ≥ 5 antibiotice (ampicilină, cloramfenicol, streptomicină, sulfonamide și tetracicline; ACSSuT tip R), a apărut în întreaga lume. În 2005, rezistența cel puțin la ACSSuT a fost cea mai frecventă la fenotipul MDR dintre izolatele NTS în Statele Unite ale Americii. Achiziția este asociată cu expunerea la animalele de fermă bolnave și la diverse produse din carne, incluzând carnea de vită negătită sau gătită insuficient. Deși, probabil, nu mai virulente decât tulpinile susceptibile de *S. typhimurium*, tulpinile DT104 sunt asociate cu un risc crescut de infecții sangvine și spitalizare. NAR și tulpinile DT104 rezistente la trimetoprim sunt în curs de apariție, în special în Marea Britanie.

Din cauza rezistenței sporite la antibioticele convenționale, cum ar fi ampicilina și TMP-SMX, cefalosporinele cu spectru larg și fluorochinolonele au apărut ca agenții de elecție pentru tratamentul infecțiilor MDR NTS. În anul 2005, 2% dintre toate tulpinile NTS și 12,6% din tulpinile *S.* Newport au fost rezistente la ceftriaxonă. Cele mai multe tulpini rezistente la ceftriaxonă au fost la copiii < 18 ani, la care ceftriaxona este antibioticul de alegere pentru tratamentul infecției invazive cu NTS. Aceste tulpini conțin beta-lactamaze AmpC care codifică plasmida dobândită, probabil, prin transfer genetic orizontal de la tulpinile de *Escherichia coli* din animalele producătoare de alimente – un eveniment legat de utilizarea pe scară largă a cefalosporinei veterinare ceftiofur.

De asemenea, a început să apară rezistența la acidul nalidixic și fluorochinolone, fiind cel mai frecvent asociată cu mutațiile punctiforme din genele girazei ADN *gyrA* și *gyrB*. Rezistența la acidul nalidixic este un bun predictor al sensibilității reduse la fluorochinolone utile clinic. În perioada 1996-2005, rata izolatelor de ANR NTS în Statele Unite ale Americii a crescut de cinci ori (0,5-2,4%). În Danemarca, infecția cu NAR *S. typhimurium* DT104 a fost legată de porcine și asociată cu un risc de trei ori mai mare de boală invazivă sau deces în termen de 90 de zile. În Taiwan, în 2000, o tulpină rezistentă la ciprofloxacină (CMI ≥ 4 mcg/mL) *S. choleraesuis* a provocat o epidemie extinsă de infecții invazive care a fost legată de utilizarea enrofloxacinei în furajele porcine.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Gastroenterita

Infecția cu NTS determină cel mai adesea gastroenterită dificil de diferențiat de cea cauzată de alți patogeni enterici. Greața, vărsăturile și diareea apar la 6-48 ore după ingestia de alimente sau apă contaminate. Adeseori, pacienții au crampe abdominale și febră (38-39°C; 100,5-102,2°F).

Scanned with OKEN Scanner

Scaunele diareice sunt de obicei numeroase, fără sânge și de volum moderat. Cu toate acestea, pot să apară scaune apoase, de volum mare, cu sânge sau simptome de dizenterie. Rar, NTS determină pseudoapendicită sau o boală care imită boala inflamatorie intestinală.

Gastroenterita cauzată de NTS este de obicei autolimitantă. Diareea se rezolvă în 3-7 zile, iar febra în 72 de ore. Culturile din scaun rămân pozitive pentru 4-5 săptămâni după infectare și în cazurile de purtători cronici (< 1%) – pentru > un an. De obicei, tratamentul cu antibiotice nu este recomandat și poate prelungi transportul fecal. Nou-născuții, persoanele în vârstă și pacienții imunodeprimați (de exemplu, beneficiarii de transplant, persoanele infectate cu HIV) cu gastroenterita NTS sunt deosebit de sensibile la deshidratare și diseminare, și pot necesita spitalizare și tratament cu antibiotice. Într-un studiu din Spania, gastroenterita acută cu NTS a fost asociată cu un risc de trei ori mai mare de dispepsie și de sindrom de colon iritabil la un an.

Bacteriemia și infecțiile endovasculare

Până la 8% dintre pacienții cu gastroenterită dezvoltă bacteriemie cu NTS; dintre aceștia, 5-10% dezvoltă infecții localizate. Bacteriemia și infecțiile metastatice cu *S. choleraesuis* și *S.* Dublin sunt mai frecvente printre copii, pacienți vârstnici și imunocompromiși. Infecția endovasculară cu NTS ar trebui să fie suspectată în bacteriemia mare sau persistentă, în special în cazul bolilor cardiace valvulare preexistente, al bolilor vasculare aterosclerotice, al grefelor vasculare protetice sau al anevrismului aortic. Arterita ar trebui suspectată la pacienții vârstnici cu febră prelungită și dureri toracice, de spate sau abdominale apărute după un episod de gastroenterită. Endocardita și arterita sunt rare (< 1% dintre cazuri), dar sunt asociate cu complicații potențial letale, incluzând perforația valvulară, abcesul endomiocardic, trombii murali infectați, pericardita, anevrismele micotice, ruptura de anevrism, fistula aortoenterică și osteomielita vertebrală. În unele zone din Africa sub-sahariană, NTS poate fi printre cele mai comune cauze – sau chiar cauza cea mai frecventă – de bacteriemie la copii. Bacteriemia cu NTS la acești copii nu este asociată cu diaree, ci cu statusul nutrițional și infecția cu HIV.

Infecții localizate

Infecții intraabdominale

Infecțiile intraabdominale date de NTS sunt rare și de obicei se manifestă ca abcese hepatice sau splenice și colecistită. Factorii de risc includ anomalii anatomice hepatobiliare (de exemplu, calculi), malignitate abdominală și siclemie (în special la abcesele splenice). Eradicarea infecției necesită adesea corecția chirurgicală a anomaliilor și drenajul percutanat al abcesului.

Infecțiile sistemului nervos central

Meningita NTS apare adesea la copiii cu vârsta de 1-4 luni. Frecvent, duce la sechele severe (precum convulsii, hidrocefalie, infarct cerebral și retard mintal) cu deces în 60% dintre cazuri. Alte infecții rare ale sistemului nervos central includ ventriculita, empiemul subdural și abcesele cerebrale.

Infecțiile pulmonare

Infecțiile pulmonare cu NTS se prezintă frecvent ca pneumonie lobară și complicațiile includ abces pulmonar, empiem și formarea fistulei bronhopleurale. Majoritatea cazurilor apar la pacienții cu cancer pulmonar, boli pulmonare structurale, siclemie și utilizarea de glucocorticoizi.

Infecțiile urinare și ale tractului genital

Infecțiile tractului urinar determinate de NTS se prezintă ca cistită sau pielonefrită. Factorii de risc includ malignitatea, urolitiaza, anomaliile structurale, infecția cu HIV și transplantul renal. Infecțiile genitale cu NTS sunt rare și includ abcese ovariene sau testiculare, prostatită și epididimită. Ca și alte infecții localizate, atât infecțiile de tract urinar cât și cele genitale se pot complica prin formarea de abcese.

Infecțiile țesutului moale, ale oaselor și ale articulațiilor

Osteomielita cu *Salmonella* afectează cel mai frecvent femurul, tibia, humerusul sau vertebrele lombare și este cel mai adesea observată în asociere cu siclemie, hemoglobinopatii sau boală osoasă preexistentă (de exemplu, fracturi). Se recomandă tratament prelungit cu antibiotice pentru a scădea riscul recăderii și al osteomielitei cronice. Artrita septică apare la aceeași populație de pacienți ca și osteomielita și de obicei implică genunchiul, șoldul sau articulația umărului. Artrita reactivă (sindrom Reiter) poate urma gastroenteritei cu NTS și este observată cel mai frecvent la persoanele cu antigen de histocompatibilitate HLA-B27. Rareori, NTS determină infecții ale țesutului moale, adesea în locurile de traumatism local, la pacienții imunocompromiși.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul infecției cu NTS se bazează pe izolarea microorganismului din scaunul proaspăt emis sau din sânge sau alte lichide sterile din corp. Toate izolatele de salmonele din laboratoarele clinice ar trebui trimise la departamentul local de sănătate publică pentru serotipare. Hemoculturile ar trebui realizate dacă un pacient are febră prelungită sau recurentă. Infecția endovasculară ar trebui suspectată dacă există un grad înalt de bacteriemie (> 50% din trei sau mai multe hemoculturi pozitive). Ecocardiografia, CT și scanarea cu leucocite marcate cu indiu sunt utilizate pentru a identifica infecția localizată. Când o altă infecție localizată este suspectată, lichidul articular, lichidul drenat din abces sau lichidul cefalorahidian ar trebui cultivate, așa cum este clinic indicat.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT Salmoneloze nontifice

Antibioticele nu ar trebui utilizate în mod uzual pentru a trata gastroenterita NTS necomplicată. Simptomele sunt de obicei autolimitante, iar durata febrei și a diareii nu este semnificativ redusă de terapia antibiotică. În plus, tratamentul antibiotic a fost asociat cu o rată crescută a recidivelor, stare prelungită de purtător gastrointestinal și reacții adverse la medicamente. Deshidratarea secundară diareii ar trebui tratată prin terapie hidroelectrolitică.

Tratamentul preventiv cu antibiotice (**Tabelul 27-2**) ar trebui luat în considerare la pacienții cu risc crescut de invazie a infecției NTS, incluzând nou-născuții (probabil până la vârsta de 3 luni), la persoanele > 50 de ani, cu suspiciune de ateroscleroză și la pacienții cu imunosupresie, anomalii ale valvelor cardiace sau endovasculare, sau boală articulară importantă. Tratamentul constă într-un antibiotic oral sau i.v. administrat 48-72 de ore sau până când pacientul devine afebril. Persoanele imunocompromise pot necesita până la 7-14 zile de tratament. Dintre persoanele care devin purtători cronici de NTS, < 1% ar trebui să primească un regim prelungit cu antibiotice, așa cum a fost descris mai sus pentru purtătorii cronici de *S. typhi*.

Din cauza prevalenței tot mai mare a rezistenței la antibiotice, terapia empirică pentru bacteriemia NTS amenințătoare de viață sau pentru infecția focală NTS ar trebui să includă o cefalosporină de generația a treia sau o fluorochinolonă (Tabelul 27-2). Dacă bacteriemia este

TABEL 27-2

TERAPIA ANTIBIOTICĂ PENTRU INFECȚIA CU *SALMONELE* NONTIFICE LA ADULȚI

INDICAȚIE	AGENT	DOZAJ (CALE)	DURATĂ, ZILE
Tratament preventiv[a]			
	Ciprofloxacină[b]	500 mg x 2/zi (p.o.)	2-3
Gastroenterită severă[c]			
	Ciprofloxacină	500 mg x 2/zi (p.o.) sau 400 mg la 12 h (i.v.)	3-7
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg x 2/zi (p.o.)	
	Amoxicilină	1 g x 3/zi (p.o.)	
	Ceftriaxonă	1-2 g/zi (i.v.)	
Bacteriemie			
	Ceftriaxonă[d]	2 g/zi (i.v.)	7-14
	Ciprofloxacină	400 mg la 12 h (i.v.), apoi 500 mg x 2/zi (p.o.)	
Endocardită și arterită			
	Ceftriaxonă	2 g/zi (i.v.)	42
	Ciprofloxacină	400 mg la 8 h (i.v.), apoi 750 mg x 2/zi (p.o.)	
	Ampicilină	2 g la 4 h (i.v.)	
Meningită			
	Ceftriaxonă	2 g la 12 h (i.v.)	14-21
	Ampicilină	2 g la 4 h (i.v.)	
Altă infecție localizată			
	Ceftrixonă	2 g/zi (i.v.)	14-28
	Ciprofloxacină	500 mg x 2/zi (p.o.) sau 400 mg la 12 h (i.v.)	
	Ampicilină	2 g la 6 h (i.v.)	

[a] Se ia în considerare la nou-născuți, la persoanele cu vârsta > 50 de ani cu posibilă boală vasculară aterosclerotică și la pacienții cu imunosupresie, grefe endovasculare sau proteze articulare.
[b] Sau ofloxacină, 400 mg x 2/zi (p.o.).
[c] Se ia în considerare pe bază individualizată la pacienții cu diaree severă sau febră înaltă care necesită spitalizare.
[d] Sau cefotaxim, 2 g la 8 ore (i.v.).

Scanned with OKEN Scanner

scăzută (< 50% dintre hemoculturi pozitive), pacientul ar trebui să fie tratat 7-14 zile. Pacienții cu infecție cu HIV/SIDA și bacteriemie NTS ar trebui să primească 1-2 săptămâni de tratament cu antibiotice i.v. urmat de 4 săptămâni de tratament oral cu fluorochinolone. Pacienții ale căror infecții recidivează după acest regim ar trebui să primească terapie de supresie pe termen lung cu fluorochinolone sau TMP-SMX, așa cum este indicat de sensibilitatea bacteriană.

Dacă pacientul are endocardită sau arterită, este indicat tratamentul timp de 6 săptămâni cu un antibiotic β-lactamic (cum ar fi ceftriaxonă sau ampicilină) administrat i.v. Ciprofloxacina i.v. urmată de terapie orală prelungită este o opțiune, dar studiile publicate sunt limitate. Se recomandă rezecția chirurgicală timpurie a anevrismelor infectate sau a altor locuri endovasculare infectate. Pacienții cu grefe vasculare protetice infectate, care nu pot fi rezecate, au fost menținuți cu succes pe tratament cronic de supresie pe cale orală. Pentru infecțiile nonvasculare extraintestinale, un regim de 2-4 săptămâni de terapie cu antibiotice (în funcție de locul infecției) este, de obicei, recomandat. În osteomielita cronică, abces sau infecție urinară sau hepatobiliară asociate cu anomalii anatomice, rezecția chirurgicală sau drenajul pot fi necesare în plus față de terapia prelungită cu antibiotice pentru eradicarea infecției.

PROFILAXIE ȘI CONTROL

În pofida eforturilor pe scară largă pentru a preveni sau a reduce contaminarea bacteriană a produselor alimentare de origine animală și pentru a îmbunătăți educația despre siguranța alimentară și formarea profesională, recenta scădere a incidenței NTS în SUA a fost modestă în comparație cu cele ale altor toxiinfecții alimentare cu alți agenți patogeni. Această observație reflectă, probabil, epidemiologia complexă a NTS. Identificarea strategiilor eficiente de reducere a riscului necesită o monitorizare pas cu pas a producției de alimente, de la manipularea animalului crud sau a produselor vegetale până la pregătirea alimentelor finite. Alimentele contaminate pot fi făcute sigure pentru consum prin pasteurizare, iradiere sau gătire corectă. Toate cazurile de infecție cu NTS ar trebui raportate la departamentele locale de sănătate publică, deoarece urmărirea și monitorizarea acestor cazuri pot identifica sursa(ele) de infecție și pot ajuta autoritățile să anticipeze focarele epidemice mari. În cele din urmă, utilizarea prudentă a agenților antimicrobieni atât la oameni, cât și la animale este necesară pentru a limita apariția de MDR *Salmonella*.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 28

SHIGELIOZA

Philippe Sansonetti ■ Jean Bergounioux

Descoperirea *Shigellei* ca agent infecțios al dizenteriei – un sindrom clinic cu febră, crampe intestinale și scaune frecvente, mici, cu sânge, mucopurulente – este atribuită microbiologului japonez Kiyoshi Shiga, care a izolat bacilul Shiga (acum cunoscut ca *Shigella dysenteriae* tip 1) din scaunele pacienților în anul 1987 în timpul unei epidemii mari și devastatoare de dizenterie.

DEFINIȚIE

Shigella este o bacterie Gram-negativă, care nu formează spori și care, spre deosebire de *E. coli*, este imobilă și nu produce gaze din zahăr, lizină decarboxilată sau arginină hidrolizată. Câteva serotipuri produc indol și unele tulpini utilizează sodiul acetat. *S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii* și *S. sonnei* (serotipurile A, B, C și, respectiv, D) pot fi diferențiate pe baza caracteristicilor biochimice și serologice. Secvențierea genomică a *E. coli* K12, *S. flexneri* 2a, *S. sonnei*, *S. dysenteriae* tip 1 și *S. boydii* a arătat că aceste specii au aproximativ 93% dintre gene în comun. Cele trei mari caracteristici genomice ale *Shigellei* sunt: (1) o plasmidă virulentă de 215 kb care transportă cele mai multe gene necesare pentru patogeneză (în special pentru capacitatea invazivă), (2) lipsa sau alterarea expresiei secvenței genetice de codificare a produșilor (de exemplu, lizin decarboxilaza) care, dacă s-ar exprima, ar atenua patogenitatea și (3) în *S. dysenteriae* tip 1, prezența genelor ce codifică toxina Shiga, o citotoxină puternică.

EPIDEMIOLOGIE

Tractul intestinal uman reprezintă principalul rezervor de *Shigella* care este, de asemenea, întâlnită (cu toate că rar) la primatele mari. Deoarece excreția shigelelor este cea mai mare în faza acută a bolii, bacteriile sunt transmise cel mai eficient pe ruta fecal-orală via mâini murdare; totuși, unele epidemii arată transmiterea prin alimente sau apă. În zonele sărace, *Shigella* poate fi transmisă prin muște. Infectivitatea de nivel înalt a *Shigellei* este reflectată de inoculul foarte mic necesar pentru infecția experimentală a voluntarilor [100 de unități formatoare de colonii (CFU)], de ratele foarte mari de atac în timpul epidemiilor din centrele de îngrijire de zi (33-73%) și de rate ridicate de cazuri secundare în rândul membrilor familiilor cu copii bolnavi (26-33%). Shigeloza poate fi de asemenea transmisă pe cale sexuală.

De-a lungul istoriei, epidemiile de *Shigella* au apărut de multe ori în zonele de aglomerare umană în condiții de igienă precară – de exemplu, printre soldații din armatele în campanie, locuitorii din orașele asediate, grupuri de pelerini și refugiați din tabere. Epidemiile urmează un model ciclic în zone precum subcontinentul indian și Africa sub-sahariană. Aceste epidemii devastatoare, cel mai adesea cauzate de *S. dysenteriae* tip 1, sunt caracterizate prin rate de atac și mortalitate mari. În Bangladesh, de exemplu, o epidemie cauzată de *S. dysenteriae* tip 1 a fost asociată cu o creștere de 42% a ratei mortalității în rândul copiilor cu vârsta de 1-4 ani. În afară de aceste epidemii, shigeloza este în cea mai mare parte o boală endemică, cu 99% dintre cazuri în țările dezvoltate și cu prevalența cea mai înaltă în zonele cele mai sărace, unde igiena personală și generală este sub standarde. Izolatele de *S. flexneri* predomină în zonele cele mai puțin dezvoltate, în timp ce *S. sonnei* este mai răspândită în țările în curs de dezvoltare și în lumea industrializată.

Prevalența în țările în curs de dezvoltare

Într-o analiză publicată sub auspiciile Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), numărul total anual de cazuri între 1966-1997 a fost estimat la 165 milioane și 69% dintre aceste cazuri au apărut la copiii cu vârsta < 5 ani. În această analiză, numărul anual de decese a fost calculat între 500 000 și 1,1 milioane. Date mai recente (2000-2004) din șase țări din Asia indică faptul că, deși incidența shigelozei rămâne stabilă, ratele de mortalitate asociate cu această boală au scăzut în mod semnificativ, posibil ca urmare a îmbunătățirii stării de nutriție. Cu toate acestea, utilizarea extinsă și, în esență, necontrolată, de antibiotice, care poate

Scanned with OKEN Scanner

de asemenea explica scăderea ratelor de mortalitate, a crescut rata de apariție a tulpinilor de *Shigella* multirezistente. O complicație, adesea trecută cu vederea, a shigelozei este afectarea pe termen scurt și lung a statusului nutrițional la copiii infectați din zonele endemice. Combinată cu anorexia, enteropatia exsudativă ce rezultă din lezarea mucoasei contribuie la o deteriorare rapidă a stării de nutriție a pacientului. Shigeloza este astfel un participant major la oprirea creșterii în rândul copiilor din țările în curs de dezvoltare.

Ajungând în incidența maximă la populația pediatrică, shigeloza endemică este rară la tineri și la adulții de vârstă mijlocie, probabil din cauza imunității dobândite pe cale naturală. Incidența crește apoi din nou la vârstnici.

Prevalența în lumea industrializată

La populația pediatrică, focarele locale apar atunci când politicile adecvate și adaptate de igienă nu sunt puse în aplicare în centrele de zi și în instituțiile pentru persoanele cu retard mintal. La adulți, la fel ca și la copii, cazuri sporadice apar în rândul călătorilor care se întorc din zonele endemice; focare rare de diferite dimensiuni pot urma infecțiilor apărute în apă sau alimente.

PATOGENEZĂ ȘI PATOLOGIE

Infecția cu *Shigella* se produce prin contaminare orală via transmitere directă fecal-orală, microorganismul fiind slab adaptat să supraviețuiască în mediu. Rezistența la condițiile cu pH scăzut permite shigellelor să supraviețuiască trecerii prin bariera gastrică, o abilitate ce ar putea explica în parte de ce un inocul mic (mai puțin de 100 UFC) este suficient pentru a provoca o infecție.

Diareea apoasă care precede de obicei sindromul dizenteric este atribuită secreției active și reabsorbției anormale de apă – un efect secretor la nivel jejunal descris la maimuțele Rhesus infectate experimental. Această epurare inițială este, probabil, dată de acțiunea combinată a enterotoxinei (Shet-1) și a inflamației mucoaselor. Sindromul dizenteric, manifestat prin scaune hemoragice și mucopurulente, reflectă invazia mucoasei.

Patogeneza acestui microorganism este determinată în mod esențial de o plasmidă cu virulență mare de 214 kb cuprinzând aproximativ 100 de gene, dintre care 25 codifică un sistem de secreție de tip III care se inserează în membrana celulei gazdă și permite efectorilor tranzitul din citoplasma bacteriană în citoplasma celulei gazdă (Fig. 28-1). Bacteriile sunt astfel capabile să invadeze celulele epiteliale intestinale prin inducerea propriei lor absorbții după trecerea inițială prin bariera epitelială a celulelor M (celule epiteliale specializate de translocație din foliculul asociat epiteliului care acoperă nodulii limfatici ai mucoasei). Microorganismele induc apoptoza macrofagelor rezidente subepiteliale. Odată ajunși în citoplasma celulelor epiteliale intestinale, efectorii *Shigella* declanșează rearanjarea citoscheletului necesar pentru preluarea directă a microorganismului în celulele epiteliale. Vacuola conținând *Shigella* este apoi lizată rapid, eliberând bacteriile în citosol.

Shigellele intracelulare utilizează apoi componentele citoscheletului pentru a se propulsa pe ele însele în interiorul celulei infectate; când microorganismul mobil și membrana celulei gazdă vin în contact, se formează protruzii celulare care sunt înglobate de celulele vecine. Această serie de evenimente permite răspândirea bacteriei de la o celulă la alta.

Citokinele eliberate de un număr tot mai mare de celulele epiteliale intestinale infectate atrag numeroase celule

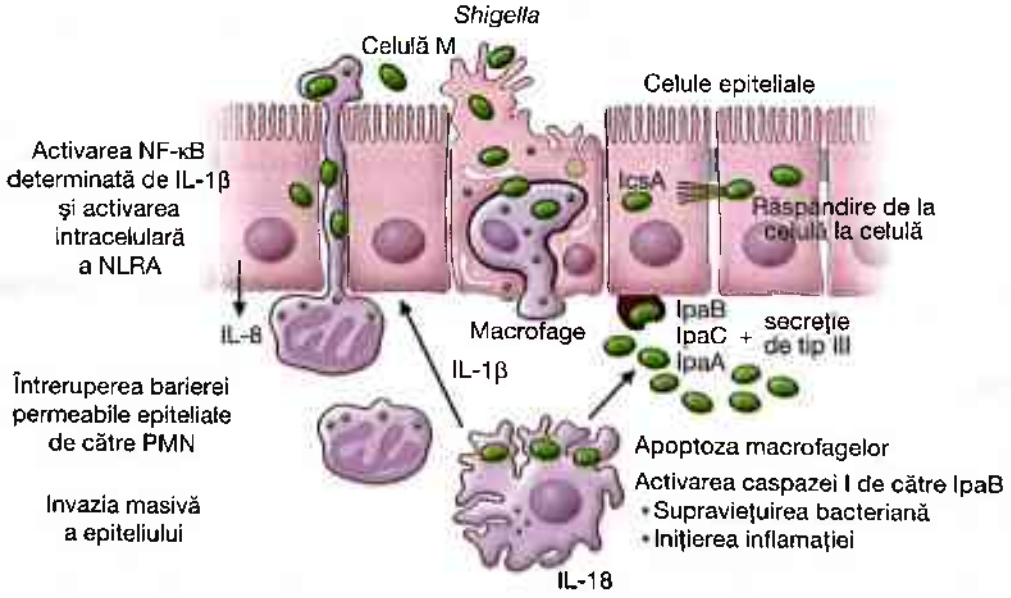


FIGURA 28-1
Strategia invazivă pentru *Shigella flexneri*. IL, interleukină, NF-κB, factor nuclear κB; NLR, receptor NOD-like; PMN, leucocite polimorfonucleare.

Scanned with OKEN Scanner

ale sistemului imunitar [în special leucocite polimorfonucleare (PMN)] la locul infecției, astfel destabilizând în continuare bariera epitelială, exacerbând inflamația și ducând la colita acută care caracterizează shigeloza. Studiile indică faptul că un anumit tip de efectori ai sistemului de secreție tip III poate controla gradul de inflamație, facilitând astfel supraviețuirea bacteriană.

Toxina Shiga produsă de *S. dysenteriae* tip 1 crește severitatea bolii. Această toxină aparține unui grup de toxine proteice A1-B5 a căror subunitate B se leagă de receptorul globotriaosilceramid pe suprafața celulei țintă și a căror subunitate catalitică O este internalizată prin endocitoza mediată de receptori și interacționează cu structurile subcelulare pentru a inhiba sinteza proteinelor prin exprimarea activității glicozidazei ARN N la ARN ribozomal28S. Acest proces duce la inhibarea legării amino-acil-ARNt la subunitatea 60S ribozomală și astfel la o închidere generală a biosintezei proteinelor celulare. Toxinele Shiga sunt translocate din intestin în circulație. După legarea toxinelor la celulele țintă în rinichi, alterările fiziopatologice pot determina sindrom hemolitic-uremic (SHU; vezi mai jos).

MANIFESTĂRI CLINICE

Prezentarea și severitatea shigelozei depind într-o oarecare măsură de serotipul infectant, dar și mai mult de vârsta și starea imunologică și nutrițională a gazdei. Starea economică și standardele de igienă scăzute sunt strâns legate de numărul și severitatea episoadelor diareice, în special la copiii < 5 ani, care au fost înțărcați.

Shigeloza evoluează tipic în patru faze: incubație, diaree apoasă, dizenterie și faza postinfecțioasă. De obicei, perioada de incubație durează 1-4 zile, dar poate depăși 8 zile. Manifestările inițiale tipice sunt: febra tranzitorie, diaree apoasă limitată, stare de rău și anorexie. Semnele și simptomele pot varia de la disconfort abdominal ușor până la crampe severe, diaree, febră, vărsături și tenesme. Manifestările sunt de obicei exacerbate la copii, cu febră de până la 40°C-41°C (104,0°-105,8°F), anorexie mai severă și diaree apoasă. Această fază inițială poate reprezenta singura manifestare clinică a shigelozei, în special în țările dezvoltate. Altfel, dizenteria urmează în doar câteva ore sau zile și este caracterizată prin excreția neîntreruptă de cantități mici de scaune cu sânge, mucopurulente, cu creșterea tenesmelor și a crampelor abdominale. În acest stadiu, *Shigella* produce colită acută, afectând mai ales colonul distal și rectul. Spre deosebire de majoritatea sindroamelor diareice, sindroamele dizenterice rareori se prezintă cu deshidratare ca o caracteristică majoră. Endoscopia arată o mucoasă edematiată și hemoragică, cu ulcerații și posibile exsudate suprapuse, asemănătoare pseudomembranelor. Extinderea leziunilor se corelează cu numărul și frecvența scaunelor și cu gradul de pierdere proteică prin mecanisme exsudative. Cele mai multe episoade sunt autolimitante și se rezolvă fără tratament într-o săptămână. Cu tratament adecvat, recuperarea se produce în câteva zile până la o săptămână, fără sechele.

Complicațiile acute care pun viața în pericol sunt întâlnite cel mai adesea la copiii < 5 ani (în special la cei subnutriți) și la pacienții vârstnici. Factorii de risc pentru deces într-un caz clinic sever includ diaree fără sânge, deshidratare moderată până la severă, bacteriemie, absența febrei, sensibilitate abdominală și prolaps rectal. Complicațiile majore sunt predominant intestinale (de exemplu, megacolon toxic, perforații intestinale, prolaps rectal) sau metabolice (de exemplu, hipoglicemie, hiponatremie, deshidratare). Bacteriemia este rară și este raportată cel mai frecvent la pacienții foarte subnutriți și la cei infectați cu HIV. Alterările stării de conștiență, incluzând convulsiile, delirul și coma, pot să apară mai ales la copiii cu vârsta < 5 ani și sunt asociate cu un prognostic rezervat; febra și modificările metabolice severe sunt mai des cauzele majore ale alterării stării de conștiență decât este meningita sau sindromul Ekiri (encefalopatie toxică asociată cu postură bizară, edem cerebral și degenerare grasă viscerală), care a fost raportat mai ales la copiii japonezi. Pneumonia, vaginita și cherato-conjunctivita ca urmare a infecției cu *Shigella* sunt rareori raportate. În absența malnutriției, manifestările clinice severe și foarte neobișnuite, precum meningita, pot fi legate de defecte genetice ale funcțiilor imune înnăscute [de exemplu, deficitul kinazei 4 asociate receptorului interleukinei 1 (IRAK-4)] și pot necesita investigații genetice.

Două dintre complicațiile de importanță deosebită sunt megacolonul toxic și SHU. Megacolonul toxic este consecința extinderii inflamației severe la stratul muscular neted colonic, cauzând paralizie și dilatație. Pacientul se prezintă cu distensie abdominală și sensibilitate, cu sau fără semne de peritonită localizată sau generalizată. Radiografia abdominală arată, în mod caracteristic, dilatarea marcată a colonului transversal (cu cea mai mare distensie în segmentele ascendent și descendent), semnul policelui cauzat de edemul inflamator al mucoasei și pierderea modelului haustral normal asociat cu pseudopolipi, de multe ori extins în lumen. Pneumatoza coli este o constatare ocazională. Dacă apare perforație, semnele radiologice de pneumoperitoneu pot fi evidente. Factorii predispozanți (de exemplu, hipokaliemie și consum de opiacee, anticolinergice, loperamidă, semințe de psyllium și antidepresive) ar trebui să fie investigați.

Toxina Shiga produsă de *S. dysenteriae* tip 1 a fost legată de SHU în țările în curs de dezvoltare, dar rareori în țările industrializate, unde *E. coli* enterohemoragic (EHEC) predomină ca agent etiologic pentru acest sindrom. SHU este o complicație precoce care se dezvoltă cel mai adesea după câteva zile de diaree. Examenul clinic arată paloare, astenie, iritabilitate și, în unele cazuri, sângerarea nazală și a gingiilor, oligurie, edem crescător. SHU este o anemie hemolitică neimună (test Coombs negativ), definită de o triadă diagnostică: anemie hemolitică microangiopatică [valoarea hemoglobinei de obicei < 80 g/L (< 8 g/dlL)], trombocitopenie (ușoară până la moderată ca severitate, de obicei < 60 000 de trombocite/μL) și insuficiență renală acută, din cauza trombozei capilarelor glomerulare (cu niveluri semnificativ crescute de creatinină). Anemia este severă, cu

Scanned with OKEN Scanner

eritrocite fragmentate (schizocite) pe frotiul periferic, concentrații mari de lactat dehidrogenază serică și ale hemoglobinei libere circulante și număr crescut de reticulocite. Insuficiența renală acută apare la 55-70% dintre cazuri; cu toate acestea, funcția renală se recuperează în cele mai multe dintre aceste cazuri (până la 70% în serii diferite). Reacțiile leucocitare, cu număr de leucocite de 50 000/μL, sunt uneori notate în asociere cu SHU.

Complicația imunologică postinfecțioasă, cunoscută ca artrită reactivă, poate apărea la săptămâni sau luni după shigeloză, în special la pacienții care exprimă antigenul de histocompatibilitate HLA-B27. Aproximativ 3% dintre pacienții infectați cu *S. flexneri* dezvoltă mai târziu acest sindrom, cu artrită, inflamații oculare și uretrite – o stare care poate dura luni sau ani și poate progresa spre artrită cronică dificil de tratat. Artropatia postinfecțioasă apare numai după infecția cu *S. flexneri* și nu după infecția cu alte serotipuri de *Shigella*.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Diagnosticul diferențial la pacienții cu sindrom dizenteric depinde de contextul clinic și de mediu. În zonele în curs de dezvoltare, diareea infecțioasă cauzată de alte bacterii patogene invazive (*Salmonella, Campylobacter jejuni, Clostridium difficile, Yersinia enterocolitica*) sau paraziți (*Entamoeba histolytica*) ar trebui să fie luată în considerare. Doar examenele bacteriologice și parazitologice ale scaunului pot face diferența cu adevărat între acești agenți patogeni. Un prim episod acut al bolii inflamatorii intestinale, cum ar fi boala Crohn sau colita ulcerativă (Cap. 17), ar trebui luat în considerare la pacienții din țările industrializate. În ciuda simptomelor similare, anamneza face diferența între shigeloză, care de obicei urmează după o recentă călătorie într-o zonă endemică, și alte afecțiuni.

Examinarea microscopică a frotiurilor din scaun arată prezența trofozoiților eritrofagocitari cu foarte puține PMN în infecția cu *E. histolytica*, în timp ce infecțiile enteroinvazive bacteriene (în special shigeloza) sunt caracterizate printr-un număr mare de PMN pe fiecare câmp microscopic. Totuși, deoarece shigeloza se manifestă adesea doar ca diaree apoasă, sunt necesare încercări sistematice de a izola *Shigella*.

„Standardul de aur" pentru diagnosticul infecției cu *Shigella* rămâne izolarea și identificarea patogenului din materiile fecale. O dificultate majoră, în special în zonele endemice unde facilitățile de laborator nu sunt disponibile imediat, este fragilitatea microorganismului și dispariția sa frecventă în timpul transportului, în special la schimbările rapide de temperatură și pH. În absența unui mediu de îmbogățire de încredere, soluția salină tamponată de glicerol sau mediul Cary-Blair poate fi utilizat ca mediu de susținere, dar inocularea promptă pe mediul de izolare este esențială. Probabilitatea de izolare este mai mare în cazul în care porțiunea de scaun care conține și/sau material mucopurulent hemoragic este eșantionat direct. Tampoanele rectale pot fi utilizate, deoarece oferă cea mai mare rată de succes a izolării din timpul fazei acute a bolii. Hemoculturile sunt pozitive în < 5% dintre cazuri, dar trebuie realizate atunci când un pacient se prezintă cu un tablou clinic de sepsis sever.

În completarea procesului rapid, utilizarea mai multor medii cresc probabilitatea unei izolări de succes: un mediu neselectiv precum agar lactoză bromcrezol purpuriu, un mediu cu selectivitate scăzută, cum ar fi MacConkey sau eozină-albastru de metilen, și un mediu de înaltă selectivitate precum Hektoen, *Salmonella –Shigella* sau agar xiloză-lizin-deoxicolat. După incubare pe aceste medii timp de 12-18 ore la 37°C (98,6°F), shigelele apar ca și colonii nefermentatoare de lactoză care măsoară 0,5-1 mm în diametru și au o suprafață convexă, translucidă, netedă. Coloniile suspecte pe mediile neselective sau cu senzitivitate scăzută pot fi recultivate pe un mediu cu selectivitate mare înainte de a fi identificate specific sau pot fi identificate în mod direct de sistemele comerciale standard, pe baza a patru caracteristici majore: pozitivitate la glucoză (de obicei, fără producția de gaze), negativitate la lactoză, negativitate H_2S și lipsă de motilitate. Cele patru serogrupuri de *Shigella* (A–D) pot fi apoi diferențiate în funcție de caracteristici suplimentare. Această abordare adaugă timp și dificultate la procesul de identificare; cu toate acestea, după diagnosticul prezumtiv, utilizarea unor metode serologice (de exemplu, aglutinarea prin glisare, cu antiser specific de grup și apoi de tip) trebuie luată în considerare. Antiserurile specifice de grup sunt disponibile pe scară largă; în schimb, din cauza numărului mare de serotipuri și sub-serotipuri, antiserurile specifice de tip sunt rare și mai scumpe și, prin urmare, sunt adesea limitate la laboratoare de referință.

TRATAMENT Shigeloza

SUSCEPTIBILITATEA LA ANTIBIOTICE A SHIGELLEI Ca afecțiune enteroinvazivă, shigeloza necesită tratament antibiotic. De la mijlocul anilor 1960, totuși, rezistența în creștere la multe medicamente a fost un factor dominant în decizia terapeutică. Ratele de rezistență sunt extrem de dependente de zona geografică. Răspândirea clonală a anumitor tulpini și transferul orizontal al determinanților de rezistență, în special prin intermediul plasmidelor și al transpozonilor, contribuie la rezistența polimedicamentoasă. Statusul global actual – adică ratele ridicate de rezistență la prima linie de antibiotice clasice, cum ar fi amoxicilina – a condus la o schimbare rapidă spre chinolone, cum ar fi acidul nalidixic. Cu toate acestea, a apărut, de asemenea, rezistența la chinolonele de generație timpurie și s-a răspândit rapid ca urmare a mutațiilor cromozomiale care afectează ADN-giraza și topoizomeraza IV; această rezistență a necesitat utilizarea de chinolone de generație mai nouă ca antibiotice de primă linie în multe zone. De exemplu, o revizuire a istoriei despre rezistența la antibiotice

Scanned with OKEN Scanner

a *Shigellei* din India a constatat că, după introducerea lor, la sfârșitul anilor 1980, norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, chinolone de generația a doua, au fost extrem de eficiente în tratamentul shigelozei, inclusiv în cazurile determinate de tulpini multirezistente de *S. dysenteriae* tip 1. Cu toate acestea, investigațiile focarelor ulterioare în India și Bangladesh au detectat rezistență la norfloxacină, ciprofloxacină și ofloxacină în 5% din izolate. Incidența rezistenței polimedicamentoase este paralelă cu răspândirea utilizării necontrolate a antibioticelor și necesită utilizarea rațională a medicamentelor eficiente.

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC AL SHIGELOZEI (Tabel 28-1) Din cauza transmisibilității rapide a *Shigellei*, recomandările actuale de sănătate publică în Statele Unite ale Americii sunt ca fiecare caz să fie tratat cu antibiotice. Ciprofloxacina este recomandată ca tratament de primă linie. Un număr de alte medicamente au fost testate și dovedite a fi eficiente, inclusiv ceftriaxona, azitromicina, pivmecilina și unele chinolone de generația a cincea. În timp ce infecțiile cauzate de *Shigella* non-*dysenteriae* la persoanele imunocompetente sunt tratate în mod obișnuit cu un regim de 3 zile de antibiotice, se recomandă ca infecțiile cu *S. dysenteriae* tip 1 să fie tratate 5 zile, iar infecțiile cu *Shigella* la pacienții imunocompromiși să fie tratate 7-10 zile.

Tratamentul pentru shigeloză trebuie adaptat contextului clinic, cu recunoașterea faptului că cei mai fragili pacienți sunt copiii cu vârsta < 5 ani, care reprezintă două treimi din totalul cazurilor în întreaga lume. Există puține date cu privire la utilizarea chinolonelor la copii, dar dizenteria indusă de *Shigella* este o indicație bine cunoscută pentru utilizarea lor. Timpul de înjumătățire al ciprofloxacinei este mai lung la sugari decât la persoanele mai în vârstă. În general, doza de ciprofloxacină recomandată pentru copii este de 30 mg/kgcorp/zi, divizată în două doze. Adulții care trăiesc în zone cu standarde ridicate de igienă sunt susceptibili de a dezvolta o boală mai ușoară, cu durată mai mică, în timp ce copiii din zonele endemice pot dezvolta dizenterie severă, uneori fatală. În primul cadru, tratamentul va rămâne minim și dovada bacteriologică a infecției va veni de multe ori după ce simptomele s-au rezolvat; în cazul din urmă, tratamentul cu antibiotice și măsurile mai agresive, incluzând probabil resuscitarea, sunt adesea necesare.

REHIDRATAREA ȘI NUTRIȚIA Infecția cu *Shigella* provoacă uneori deshidratare semnificativă. Cazurile care necesită rehidratare agresivă (în special în țările industrializate) sunt mai puțin frecvente. În țările în curs de dezvoltare, malnutriția rămâne indicatorul principal pentru decesul legat de diaree, subliniind importanța nutriției în managementul precoce. Rehidratarea ar trebui să se facă pe cale orală, cu excepția cazului în care pacientul este în comă sau în stare de șoc. Datorită îmbunătățirii eficacității soluțiilor de rehidratare orală cu osmolaritate scăzută (mai ales pentru copii cu diaree acută nonholerică), OMS și UNICEF recomandă acum o soluție standard de 245 mOsm/L (sodiu, 75 mmol/L; clorură, 65 mmol/L; glucoză (anhidră), 75 mmol/L; potasiu, 20 mmol/L; citrat, 10 mmol/L). În shigeloză, transportul cuplat de sodiu și glucoză poate fi afectat variabil, dar terapia de rehidratare orală rămâne cea mai ușoară și mai eficientă formă de rehidratare, mai ales în cazurile severe.

Nutriția trebuie începută cât mai curând posibil după finalizarea rehidratării inițiale. Realimentarea timpurie este sigură, bine tolerată și clinic benefică. Deoarece alăptarea reduce pierderile diareice și nevoia de rehidratare orală la sugari, ea trebuie menținută în absența contraindicațiilor (de exemplu, infecția maternă cu HIV).

TABEL 28-1

TERAPIA ANTIMICROBIANĂ RECOMANDATĂ PENTRU SHIGELOZĂ

AGENT ANTIMICROBIAN	SCHEMĂ DE TRATAMENT: COPII	SCHEMĂ DE TRATAMENT: ADULȚI	LIMITĂRI
Prima linie			
Ciprofloxacină	15 mg/kgcorp x 2/zi pentru 3 zile, p.o.	500 mg	
A doua linie			
Pivmecilină	20 mg/kgcorp x 4/zi pentru 5 zile, p.o.	100 mg	Cost Fără formulare pediatrică Administrare frecventă Apariția rezistenței
Ceftriaxonă	50-100 mg/kg O dată pe zi i.m., 2–5 zile	–	Eficacitate nevalidată Trebuie injectată
Azitromicină	6-20 mg/kg O dată pe zi, 1-5 zile, p.o.	1-1,5 g	Cost Cost Eficacitate nevalidată CMI aproape de concentrația serică Apariția rapidă a rezistenței și răspândirea la alte bacterii

Sursă: *WHO* Library Cataloguing-in-Publication Data: *Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to Shigella dysenteriae type 1* (www.searo.who.int/LinkFiles/CAH_Publications_shigella. pdf).

Scanned with OKEN Scanner

TERAPIA SIMPTOMELOR NESPECIFICE Agenții contra motilității au fost implicați în febra prelungită la voluntarii cu shigeloză. Se presupune că acești agenți cresc riscul de megacolon toxic și se crede că au fost responsabili pentru SHU la copiii infectați cu tulpini EHEC. Din motive de siguranță, este mai bine să se evite agenții antimotilitate intestinală în diareea cu sânge.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR Nu este un consens în ceea ce privește cel mai bun tratament pentru megacolonul toxic. Pacientul ar trebui evaluat în mod frecvent de ambele echipe, medicală și chirurgicală. Anemia, deshidratarea și deficitele electrolitice (în special hipokaliemia) pot agrava atonia colonului și ar trebui să fie tratate în mod activ. Aspirația nazogastrică ajută la dezumflarea colonului. Nu s-a demonstrat că nutriția parenterală este benefică. Febra persistentă mai mult de 48-72 de ore indică posibilitatea de perforație locală sau abces. Cele mai multe studii recomandă colectomia dacă, după 48-72 de ore, distensia colonică persistă. Cu toate acestea, unii medici recomandă continuarea tratamentului medicamentos pentru 7 zile în cazul în care starea pacientului pare a se îmbunătăți clinic în pofida persistenței megacolonului fără perforare directă. Perforația intestinală, fie izolată, fie complicând megacolonul toxic, necesită tratament chirugical și suport medical intensiv.

Prolapsul rectal trebuie să fie tratat cât mai curând posibil. Cu medicul folosind mănuși chirurgicale sau o cârpă moale umedă și cu pacientul în poziția genupectorală, prolapsul rectal este împins ușor înapoi la loc. Dacă edemul mucoasei rectale este evident (făcând dificilă manevra de reintroducere), acesta poate fi redus osmotic prin aplicarea unui tifon impregnat cu o soluție caldă de sulfat de magneziu saturat. De multe ori, prolapsul rectal recidivează, dar de obicei se rezolvă odată cu rezoluția dizenteriei.

SHU trebuie tratat cu restricție de apă, incluzând întreruperea soluției de rehidratare orală și a alimentelor bogate în potasiu. Hemofiltrarea este de obicei necesară.

PROFILAXIE

Se recomandă spălarea mâinilor după defecare sau după manevrarea fecalelor copiilor și înainte de manipularea alimentelor. Decontaminarea scaunului (de exemplu, cu hipoclorit de sodiu), împreună cu un protocol de curățare pentru personalul medical, precum și pentru pacienți, s-a dovedit a fi util în limitarea răspândirii infecției în timpul focarelor de *Shigella*. În mod ideal, pacienții ar trebui să aibă culturi de scaun negative înainte ca infecția lor să fie considerată vindecată. Recidivele sunt rare, dacă măsurile terapeutice și profilactice sunt puse în aplicare în mod corect.

Deși au fost produse mai multe vaccinuri orale vii atenuate și subunități parenterale și sunt în curs de realizare în prezent studii clinice, nu este disponibil niciun vaccin împotriva shigelozei. Având în vedere în special evoluția rapidă a rezistenței la antibiotice a *Shigellei*, un vaccin este o necesitate urgentă.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 29

INFECȚIA CU *CAMPYLOBACTER* ȘI MICROORGANISMELE ÎNRUDITE

Martin J. Blaser

DEFINIȚIE

Bacteriile din genul *Campylobacter* și din genurile înrudite *Arcobacter* și *Helicobacter* (Cap. 26) determină o varietate de afecțiuni inflamatorii. Deși boala diareică acută este cea mai frecventă, aceste microorganisme pot provoca infecții în aproape toate zonele corpului, în special la pacienți imunocompromiși, iar aceste infecții pot avea sechele nesupurative mai târziu. Denumirea *Campylobacter* provine din limba greacă, înseamnă „baston curbat" și se referă la morfologia asemănătoare cu a vibrionului.

ETIOLOGIE

Campylobacteriile sunt bacili mobili, nesporulați, curbați, Gram-negativi. Inițial cunoscuți ca *Vibrio fetus*, acești bacili au fost reclasificați ca un nou gen în 1973, după ce diferențierea de alți vibrio a fost recunoscută. Au fost identificate mai mult de 15 specii, care sunt în prezent împărțite în trei genuri: *Campylobacter, Arcobacter* și *Helicobacter*. Nu toate speciile sunt patogene pentru oameni. Agenții patogeni umani se împart în două grupe majore: cele care provoacă în primul rând boală diareică și cele care cauzează infecții extraintestinale. Principalul agent patogen diareic este *C. jejuni*, care determină 80-90% dintre toate cazurile de boli recunoscute ca fiind cauzate de campylobacterii și genurile înrudite. Alte microorganisme care determină boli diareice includ *C. coli, C. upsaliensis, C. lari, C. hyointestinalis, C. fetus, A. butzleri, A. cryaerophilus, H. cinaedi* și *H. fennelliae*. Cele două specii de *Helicobacter* care cauzează boală diareică, *H. cinaedi* și *H. fennelliae*, sunt mai degrabă microorganisme intestinale decât gastrice; în ceea ce privește caracteristicile clinice ale bolilor pe care acestea le provoacă, aceste specii se aseamănă mai mult cu *Campylobacter* decât cu *H. pylori* (Cap. 26) și de aceea sunt discutate în acest capitol.

Specia principală care provoacă boli extraintestinale este *C. fetus*. Cu toate acestea, oricare dintre agenții diareici enumerați mai sus pot provoca infecții sistemice sau localizate, în special la pacienții imunocompromiși. Aceste microorganisme microaerofile, nici aerobe, nici strict anaerobe, sunt adaptate pentru supraviețuire în stratul de mucus gastrointestinal. Acest capitol se concentrează pe *C. jejuni* și *C. fetus* ca principali agenți patogeni și ca prototipuri pentru grupurile lor. Caracteristicile principale ale infecției sunt enumerate pe specii (cu excepția *C. jejuni*, descrise în detaliu în textul de mai jos) în **Tabelul 29-1**.

EPIDEMIOLOGIE

Campylobacteriile se găsesc în tractul gastrointestinal al multor animale utilizate în alimentație (inclusiv păsări, bovine, ovine și porcine) și al multor animale de casă (inclusiv păsări, câini și pisici). Aceste microorganisme nu provoacă de obicei boli la animalele gazdă. În cele mai multe cazuri, *Campylobacter* se transmite la om prin alimente crude sau insuficient preparate sau prin contact direct cu animalele infectate. În Statele Unite și în alte țări dezvoltate, ingestia de carne de pasăre care nu a fost suficient gătită este cel mai obișnuit mod de infectare (30–70% dintre cazuri). Alte moduri includ ingestia de lapte crud (nepasteurizat) sau apă netratată, contactul cu animale de companie infectate, călătoriile în țările în curs de dezvoltare (*Campylobacter* fiind printre principalele cauze ale diareii călătorului; Cap. 23), contactul sexual oral-anal și (ocazional) contactul cu subiect cu incontinență a materiilor fecale (de exemplu, un sugar).

Infecțiile cu *Campylobacter* sunt frecvente. Câteva studii indică faptul că, în Statele Unite, boala diareică determinată de *Campylobacter* este mai frecventă decât cea dată de *Salmonella* și *Shigella* împreună. Infecțiile apar pe tot parcursul anului, dar incidența lor atinge maximul în timpul verii și la începutul toamnei. Sunt afectate persoane de toate vârstele; cu toate acestea, ratele de atac ale *C. jejuni* sunt cele mai mari în rândul copiilor mici și al adulților tineri,

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 29-1

CARACTERISTICILE CLINICE ASOCIATE CU INFECȚIA DATĂ DE *CAMPYLOBACTER* „ATIPIC" ȘI DE SPECIILE ÎNRUDITE IMPLICATE CA ETIOLOGIE ÎN BOLILE OMULUI

SPECIE	CARACTERISTICI CLINICE FRECVENTE	CARACTERISTICI CLINICE MAI PUȚIN FRECVENTE	DATE SUPLIMENTARE
Campylobacter coli	Febră, diaree, dureri abdominale	Bacteriemie[a]	Clinic nediferențiabilă de *C. jejuni*
Campylobacter fetus	Bacteriemie[a], sepsis, meningită, infecții vasculare	Diaree, febră recidivantă	De obicei, nu este izolată din medii conținând cefalotină sau incubate la 42°C
Campylobacter upsaliensis	Diaree apoasă, subfebrilitate, dureri abdominale	Bacteriemie, abcese	Dificil de izolat din cauza susceptibilității la cefalotină
Campylobacter lari	Dureri abdominale, diaree	Colită, apendicită	Frecvent, pescărușii infectați; microorganisme transmise adesea la om prin apa contaminată
Campylobacter hyointestinalis	Diaree apoasă sau cu sânge, vărsături, dureri abdominale	Bacteriemie	Determină enterită proliferativă la porcine
Helicobacter fennelliae	Diaree cronică moderată, crampe abdominale, proctită	Bacteriemie[a]	Tratată cel mai bine cu fluorochinolone
Helicobacter cinaedi	Diaree cronică moderată, crampe abdominale, proctită	Bacteriemie[a]	Tratată cel mai bine cu fluorochinolone, identificată la hamsterii sănătoși
Campylobacter jejuni subspecia *doylei*	Diaree	Gastrită cronică, bacteriemie[b]	Rol incert ca agent patogen uman
Arcobacter cryaerophilus	Diaree	Bacteriemie	Cultivată în condiții aerobice
Arcobacter butzleri	Febră, diaree, dureri abdominale, greață	Bacteriemie, apendicită	Cultivată în condiții aerobice, enzootică la primatele nonumane
Campylobacter sputorum	Abcese pulmonare, perianale și axilare, diaree	Bacteriemie	Trei tulpini relevante clinic: *sputorum*, *fecalis* și *paraureolyticus*

[a] La pacienții imunocompromiși, în special la persoanele infectate cu HIV.
[b] La copii.
Sursă: Adaptat după B.M. Allos, M.J. Blaser: *Clin Infect Dis* 20:1092, 1995.

în timp ce ale *C. fetus* sunt mai mari la vârstele extreme. Infecțiile sistemice determinate de *C. fetus* (și de alte *Campylobacter* și specii înrudite) sunt mai frecvente în rândul pacienților imunocompromiși. Persoanele cu risc crescut sunt cele cu SIDA, hipogamaglobulinemie, neoplazii, boală hepatică, diabet zaharat și ateroscleroză generalizată, precum și nou-născuții și femeile însărcinate. Cu toate acestea, persoanele neînsărcinate, aparent sănătoase, dezvoltă ocazional bacteriemie tranzitorie cu *Campylobacter* ca parte a unei boli gastrointestinale.

În schimb, în multe țări în curs de dezvoltare, infecțiile cu *C. jejuni* sunt hiperendemice, cu cele mai ridicate rate în rândul copiilor < 2 ani. Rata infecțiilor scade cu vârsta, la fel raportul boală-infecție. Aceste observații sugerează că expunerea frecventă la *C. jejuni* duce la dobândirea imunității.

PATOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Infecțiile cu *C. jejuni* pot fi subclinice, în special la pacienții din țările în curs de dezvoltare, care au avut mai multe infecții anterioare și, astfel, sunt parțial imuni. Infecțiile simptomatice apar cel mai frecvent în 2-4 zile (în medie, 1-7 zile) de la expunerea la microorganismul din alimente sau apă. Locurile de leziune tisulară includ jejunul, ileonul și colonul. Biopsiile arată o reacție inflamatorie nespecifică acută, cu neutrofile, monocite și eozinofile în lamina propria, precum și deteriorarea epiteliului, cu pierdere de mucus, degenerare glandulară și abcese criptice. Concluziile biopsiei pot fi în concordanță cu boala Crohn sau colita ulcerativă, dar aceste boli inflamatorii cronice „idiopatice" nu ar trebui să fie diagnosticate decât atunci când colita infecțioasă, în special cea cauzată de

Scanned with OKEN Scanner

infecția cu speciile de *Campylobacter* și microorganisme înrudite, a fost exclusă.

Frecvența mare a infecțiilor cu *C. jejuni* și severitatea și reapariția lor printre pacienții cu hipogamaglobulinemie sugerează că anticorpii sunt importanți în imunitatea protectoare. Patogeneza infecției este incertă. Atât mobilitatea tulpinii, cât și capacitatea sa de a adera la țesuturile gazdei par să favorizeze boala, dar enterotoxinele și citotoxinele clasice (deși descrise, inclusiv toxina de dilatare citoletală, sau CDT) nu par să aibă roluri importante în leziunile tisulare sau în producerea bolii. Microorganismele au fost vizualizate în epiteliu, deși în număr redus. Documentarea unui răspuns semnificativ tisular și în plus, ocazional, bacteriemia cu *C. jejuni* sugerează că invazia tisulară este semnificativă clinic, iar studiile *in vitro* sunt în concordanță cu această caracteristică a patogenezei.

Patogeneza infecției cu *C. fetus* este mai bine definită. Practic, toate formele izolate clinic de *C. fetus* posedă o structură capsulară proteiformă (ca un strat S), care face ca microorganismele să fie rezistente la distrugerea mediată prin complement și la opsonizare. Ca rezultat, *C. fetus* poate provoca bacteriemie și poate însămânța locuri de dincolo de tractul intestinal.

Capacitatea microorganismului de a comuta stratul S proteic exprimat – un fenomen care duce la variabilitate antigenică – ar putea contribui la cronicizare și la o rată înaltă de recidivă a infecției cu *C. fetus* la pacienții imunocompromiși.

MANIFESTĂRILE CLINICE

Caracteristicile clinice ale infecțiilor determinate de *Campylobacter* și de speciile înrudite de *Arcobacter* și *Helicobacter* intestinal care produc boala enterică par a fi foarte similare. *C. jejuni* poate fi considerat prototipul, în parte pentru că este de departe cel mai frecvent patogen enteric din grup. Un prodrom cu febră, dureri de cap, mialgii și/sau stare de rău general apare adesea cu 12-48 de ore înainte de debutul simptomelor diareice. Cele mai frecvente semne și simptome ale fazei intestinale sunt: diareea, durerile abdominale și febra. Gradul diareii variază de la mai multe scaune moi la scaune intens hemoragice; cei mai mulți pacienți care se prezintă pentru asistență medicală au ≥ 10 defecații în cea mai gravă zi de boală. Durerea abdominală constă de obicei în crampe și poate fi simptomul cel mai proeminent. Durerea este de obicei generalizată, dar poate deveni localizată; infecția cu *C. jejuni* poate provoca pseudoapendicită. Febra poate fi singura manifestare inițială a infecției cu *C. jejuni*, o situație care imită primele stadii ale febrei tifoide. Copiii mici febrili pot dezvolta convulsii. Enterita cu *Campylobacter* este, în general, autolimitantă; totuși, simptomele pot persista mai mult de o săptămână la 10-20% dintre pacienții care solicită asistență medicală și recidivele clinice apar la 5-10% dintre pacienții netratați. Studii ale epidemiilor cu o sursă obișnuită indică faptul că pot să apară frecvent boli mai ușoare sau infecții asimptomatice.

C. fetus poate provoca o boală diareică similară celei cauzate de *C. jejuni*, mai ales la gazdele normale. Acest microorganism poate, de asemenea, să provoace diaree intermitentă sau dureri abdominale nespecifice, fără semne de localizare. Sechelele sunt rare, iar evoluția este benignă. *C. fetus* poate, de asemenea, provoca o boală recidivantă sistemică prelungită (cu febră, frisoane și mialgii), care nu are o sursă primară evidentă; această manifestare este deosebit de frecventă printre gazdele imunocompromise. Însămânțarea secundară a unui organ (de exemplu, meninge, creier, oase, tract urinar sau țesuturi moi) complică evoluția, care poate fi fulminantă. Infecțiile cu *C. fetus* au un tropism pentru zonele vasculare: pot să apară endocardita, anevrismul micotic și tromboflebita septică. Infecția în timpul sarcinii duce de multe ori la moartea fătului. Mai multe specii de *Campylobacter* și *H. cinaedi* pot provoca celulită recurentă cu febră și bacteriemie la gazdele imunocompromise.

COMPLICAȚII

Exceptând infecția cu *C. fetus*, bacteriemia este rară, apărând cel mai adesea la pacienții imunocompromiși și la vârstele extreme. Trei modele ale infecției extraintestinale au fost observate: (1) bacteriemie tranzitorie la gazdele sănătoase cu enterită (evoluție benignă, nu este necesar tratament specific), (2) bacteriemie persistentă sau infecție localizată la o gazdă sănătoasă (bacteriemia își are originea în enterită, cu pacienți care răspund bine la terapia antimicrobiană) și (3) bacteriemie persistentă sau infecție localizată la o gazdă imunocompromisă. Enterita poate să nu fie aparentă clinic. Terapia antimicrobiană, posibil prelungită, este necesară pentru supresia sau cura infecției.

Infecțiile cu *Campylobacter*, *Arcobacter* și *Helicobacter* intestinal la pacienții cu SIDA sau cu hipogamaglobulinemie pot fi severe, persistente și extraintestinale; recăderea după terminarea terapiei este frecventă. Pacienții cu hipogamaglobulinemie pot, de asemenea, dezvolta osteomielită și o iritație asemănătoare cu erizipelul sau celulită.

Complicațiile locale supurative ale infecției includ colecistita, pancreatita și cistita, complicațiile la distanță includ meningita, endocardita, artrita, peritonita, celulita și avortul septic. Toate aceste complicații sunt rare, cu excepția pacienților imunocompromiși. Hepatitele, nefrita interstițială și sindromul hemolitic-uremic complică uneori infecția acută. Artrita reactivă și alte acuze reumatologice pot să apară la câteva săptămâni după infecție, în special la persoanele cu fenotip HLA-B27. Sindromul Guillain-Barré sau varianta sa, sindromul Miller Fischer (polineuropatia craniană), rareori urmează după infecțiile cu *Campylobacter* – de exemplu, la 1 din 1 000-2 000 de cazuri sau, pentru anumite serotipuri de *C. jejuni* (precum O19), la 1 din 100-200 de cazuri. În pofida frecvenței scăzute a acestei complicații, se estimează că infecțiile cu *Campylobacter*, deoarece

Scanned with OKEN Scanner

au o incidență mare, pot declanșa 20-40% dintre cazurile de sindrom Guillain-Barré. Infecția asimptomatică cu *Campylobacter* poate declanșa, de asemenea, acest sindrom. Boala imunoproliferativă a intestinului subțire (*boala lanțului alfa*), o formă de limfom cu originea în țesutul limfoid asociat mucoasei intestinului subție, a fost asociată cu *C. jejuni*; terapia antimicrobiană a condus la o marcată îmbunătățire clinică.

DIAGNOSTIC

La pacienții cu enterită cu *Campylobacter*, numărul de leucocite reflectă severitatea procesului inflamator. Cu toate acestea, materiile fecale de la aproape toți pacienții infectați cu *Campylobacter* care se prezintă pentru asistență medicală în Statele Unite ale Americii conțin leucocite sau eritrocite. Frotiuri din materiile fecale colorate Gram sau Wright ar trebui examinate în toate cazurile suspecte. Când diagnosticul de enterită cu *Campylobacter* este suspectat pe baza constatărilor indicând diaree inflamatorie (febră, leucocite fecale), clinicienii pot solicita laboratorului de microbiologie să încerce vizualizarea microorganismelor cu morfologie caracteristic vibrioidă prin examinarea microscopică directă a scaunelor colorate Gram sau folosind faza de contrast sau microscopia în câmp întunecat pentru a identifica motilitatea caracteristică a microorganismului, asemănătoare aruncării unei săgeți. Confirmarea diagnosticului de infecție cu *Campylobacter* se bazează pe identificarea bacteriei izolate din culturi de scaun, sânge sau din alt loc. Mediile *Campylobacter*-specifice ar trebui utilizate pentru culturile din materiile fecale la toți pacienții cu diaree inflamatorie sau cu sânge. Din moment ce toate speciile de *Campylobacter* sunt pretențioase, ele nu vor fi izolate decât dacă sunt utilizate medii specifice sau alte tehnici selective. Nu toate mediile sunt la fel de utile pentru izolarea gamei largi de *Campylobacter*; de aceea, eșecul de a izola acest microorganism din scaun nu exclude în întregime prezența lui. Detectarea microorganismelor în scaun implică aproape întotdeauna infecție; există o scurtă perioadă de postconvalescență de purtător în fecale și niciun comensualism evident la om. Prin contrast, *C. sputorum* și microorganismele înrudite aflate în cavitatea orală sunt comensale și doar rareori au importanță patogenică. Din cauza nivelurilor scăzute ale activității metabolice a speciilor de *Campylobacter* în hemoculturile standard, bacteriemia cu *Campylobacter* poate fi dificil de detectat dacă laborantul nu verifică rezultatele slab pozitive la probele cantitative.

Combinația de febră și leucocite sau eritrocite fecale este un indicator al diareii inflamatorii și diagnosticul definitiv se bazează pe cultură sau pe demonstrarea caracteristicilor microorganismelor pe frotiurile colorate din fecale. În mod similar, boala extraintestinală cu *Campylobacter* este diagnosticată prin cultură. Infecția cu *Campylobacter* ar trebui suspectată în cazul avortului septic, iar cea cu *C. fetus* trebuie suspectată în special în cazul tromboflebitei septice. Este important de reiterat faptul că: (1) prezentarea enteritei cu *Campylobacter* poate mima colita ulcerativă sau boala Crohn; (2) enterita cu *Campylobacter* este mult mai frecventă decât oricare dintre cele din urmă (în special în rândul tinerilor adulți); (3) biopsia nu distinge între aceste entități. Astfel, un diagnostic de boală inflamatorie intestinală nu ar trebui să fie făcut până când infecția cu *Campylobacter* nu a fost exclusă, mai ales la persoanele cu antecedente de călătorii în străinătate, contact semnificativ cu animale, imunodeficiențe sau expunere ce implică un risc ridicat de transmitere.

TRATAMENT Infecția cu *Campylobacter*

Echilibrarea hidro-electrolitică este esențială pentru tratamentul bolii diareice (Cap. 23). Chiar și printre pacienții cu enterită cu *Campylobacter* care se prezintă pentru asistență medicală, nu toți beneficiază de terapia antimicrobiană specifică. Indicațiile pentru terapie includ febră ridicată, diaree cu sânge, diaree severă, persistența > o săptămână și agravarea simptomelor. Un regim de 5 până la 7 zile de eritromicină (250 mg oral de patru ori pe zi sau pentru copii – 30-50 mg/kgcorp/zi, în doze împărțite) este de ales. Atât studiile clinice, cât și testarea sensibilității *in vitro* indică faptul că alte macrolide, inclusiv azitromicina (un regim de 1 sau 3 zile), sunt, de asemenea, agenți terapeutici utili. Un regim alternativ pentru adulți este ciprofloxacină (500 mg oral de două ori pe zi) sau o altă fluorochinolonă timp de 5-7 zile, dar rezistența la această clasă de medicamente, precum și la tetracicline, este în creștere. Pacienții infectați cu tulpini rezistente la antibiotice au un risc crescut de reacții adverse. Utilizarea agenților antimotilitate intestinală, care pot prelungi durata simptomelor și care au fost asociați cu megacolon toxic și deces, nu este recomandată.

Pentru infecțiile sistemice, tratamentul cu gentamicină (1,7 mg/kgcorp i.v. la fiecare 8 ore după o doză de încărcare de 2 mg/kgcorp), imipenem (500 mg i.v. la fiecare 6 ore) sau cloramfenicol (50 mg/kgcorp i.v. zilnic divizat în trei sau patru prize) ar trebui inițiat empiric, dar testarea susceptibilității ar trebui apoi efectuată. Ciprofloxacina și amoxicilina/clavulanat sunt agenți alternativi pentru tulpinile susceptibile. În absența imunocompromiterii sau a infecțiilor endovasculare, terapia ar trebui administrată timp de 14 zile. Pentru pacienții imunocompromiși cu infecții sistemice cauzate de *C. fetus* și pentru pacienții cu infecții endovasculare, este de obicei necesară terapia prelungită (până la 4 săptămâni). Pentru infecțiile recurente la pacienții imunocompromiși, terapia/profilaxia pe tot parcursul vieții este uneori necesară.

Scanned with OKEN Scanner

PROGNOSTIC

Aproape toți pacienții se recuperează total după enterita cu *Campylobacter*, fie spontan, fie după terapia antimicrobiană. Hipovolemia contribuie probabil la cele câteva decese care sunt raportate. După cum s-a menționat mai sus, unii pacienți dezvoltă artrită reactivă sau sindrom Guillain-Barré sau variante ale sale. Infecția sistemică cu *C. fetus* este mult mai frecvent fatală decât cea dată de speciile înrudite; această rată de mortalitate mai ridicată se reflectă în parte în populația afectată. Prognosticul depinde de rapiditatea cu care este început tratamentul. Altfel, gazdele sănătoase supraviețuiesc de obicei fără sechele infecției cu *C. fetus*. Gazdele compromise au de multe ori infecții recurente și/sau care pun în pericol viața, determinate de o varietate de specii de *Campylobacter*.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 30

HOLERA ȘI ALTE VIBRIOZE

Matthew K. Waldor ■ Edward T. Ryan

Membrii genului *Vibrio* determină o serie de sindroame infecțioase importante. Cel mai cunoscut dintre ele este holera, o boală diareică devastatoare determinată de *V. cholerae*, care a fost responsabil de șapte pandemii globale și multă suferință în ultimele două secole. Epidemia de holeră rămâne o problemă semnificativă de sănătate publică în zonele în curs de dezvoltare de astăzi. Alte vibrioze cauzate de alte specii *Vibrio* includ sindroame diareice, infecția țesutului moale sau sepsis primar. Toate speciile *Vibrio* sunt extrem de mobile, facultativ anaerobi, bacili curbați Gram-negativi, cu unul sau mai mulți flageli. În natură, vibrionii trăiesc în râuri și golfuri, în condiții de salinitate moderată. Ei proliferează în lunile de vară, atunci când temperatura apei este mai mare 20°C. Așa cum era de așteptat, bolile pe care le provoacă cresc de asemenea ca frecvență în timpul lunilor calde.

HOLERA

DEFINIȚIE

Holera este o boală diareică acută care poate, în decurs de câteva ore, să aibă ca rezultat deshidratarea profundă, rapidă și decesul. Prin urmare, holera gravis (forma severă de holeră) este o boală de temut, în special în prezentarea sa epidemică. Din fericire, administrarea promptă, agresivă de lichide și îngrijirea suportivă pot evita mortalitatea mare care a caracterizat holera de-a lungul istoriei. Deși termenul de holeră a fost ocazional aplicat oricărei diarei secretorii cu deshidratare severă, cu etiologie infecțioasă sau nu, acum se referă la boala cauzată de *V. cholerae* serogrup O1 sau O139 – adică serogrupurile cu potențial epidemic.

MICROBIOLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Speciile de *V. cholerae* sunt clasificate în mai mult de 200 de serogrupuri în funcție de determinanții carbohidrat din antigenele lor O lipopolizaharidice (LPS). Deși unele serogrupuri de *V. cholerae* non-O1 (tulpini care nu aglutinează în antiser la grupul antigen O1) au determinat ocazional epidemii sporadice de diaree, serogrupul O1 a fost, până la descoperirea serogrupului O139 în 1992, cauza exclusivă a holerei epidemice. Sunt deosebite două biotipuri de *V. Cholerae* O1, clasic și El Tor. Fiecare biotip este, mai departe, subdivizat în două serotipuri denumite *Inaba* și *Ogawa*.

Habitatul natural al *V. cholerae* este în zonele de coastă și estuarele cu apa sărată, unde microorganismul trăiește în strânsă relație cu planctonul. Oamenii se infectează accidental, dar, odată infectați, poate acționa ca vehicule pentru răspândire. Ingestia de apă contaminată cu fecale umane este cea mai frecventă cale de dobândire a *V. cholerae*. Consumul de alimente contaminate poate contribui, de asemenea, la răspândirea microorganismului. Nu există niciun rezervor animal cunoscut. În timp ce doza infecțioasă este relativ mare, aceasta este redusă semnificativ la persoanele cu hipoclorhidrie, la cei care folosesc antiacide și când aciditatea gastrică este tamponată de alimentație. Holera este predominant o boală pediatrică în zonele endemice, dar afectează adulții și copiii în mod egal când este nou introdusă într-o populație. În zonele endemice, încărcătura bolii este adesea foarte mare în timpul „sezoanelor de holeră" asociate cu temperaturi ridicate, precipitații abundente, inundații, dar holera poate apărea pe tot parcursul anului. Din motive inexplicabile, sensibilitatea la holeră este semnificativ influențată de grupa de sânge ABO; persoanele cu grupa O au un risc foarte mare de boală severă dacă sunt infectate, cele cu grupa AB au riscul cel mai mic.

Holera este nativă în delta râului Gange din subcontinentul indian. Din anul 1817, au avut loc șapte pandemii globale. Cea mai actuală pandemie (a șaptea) – prima datorată subtipului El Tor – a început în Indonezia în 1961 și s-a răspândit prin Asia pe măsură ce *V. cholerae* El Tor s-a modificat din biotipul endemic clasic. La începutul anilor 1970, holera El Tor a erupt în Africa, determinând epidemii majore înainte de a deveni o problemă

Scanned with OKEN Scanner

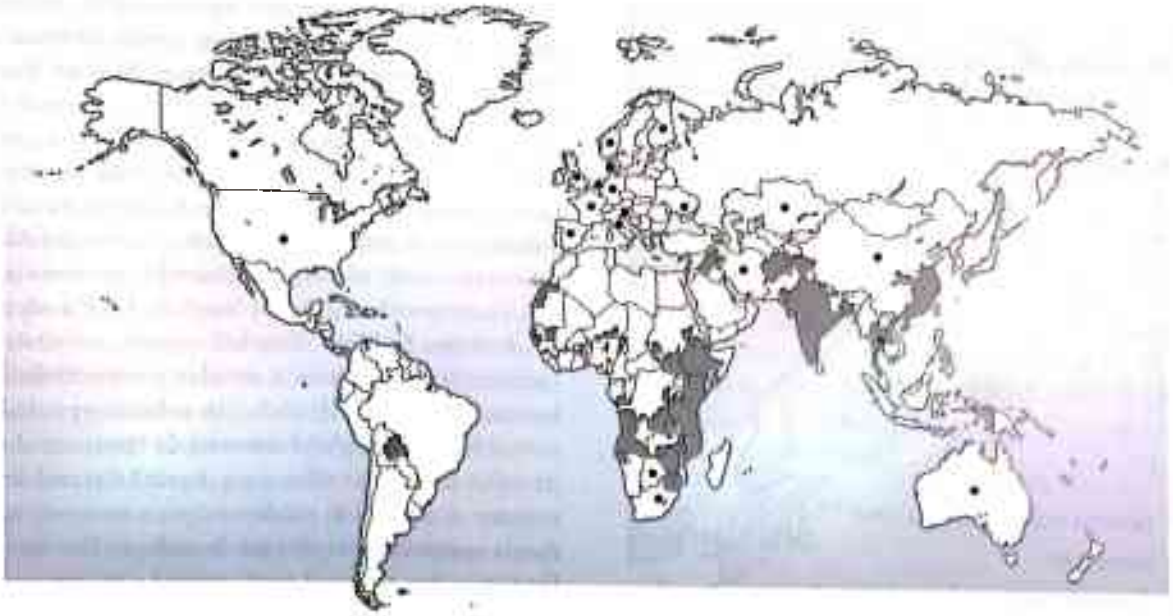


FIGURA 30-1
Distribuția globală a holerei în anul 2009. (Adaptată după OMS: *Wkly Epidemiol Rec* 84:309, 2009.)

endemică persistentă. În prezent, > 90% dintre cazurile de holeră raportate anual de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) sunt din Africa (**Fig. 30-1**), dar adevăratul număr de cazuri din Africa, precum și din Asia, este necunoscut deoarece diagnosticul este adesea al sindromului și multe țări cu holeră endemică nu raportează holera la OMS. Este posibil ca > 3 milioane de cazuri de holeră să apară anual (din care doar circa 200 000 sunt raportate la OMS), rezultând > 100 000 de decese anual, din care < 5 000 sunt raportate la OMS).

Istoria recentă a holerei a fost punctată de focare severe, în special în rândul persoanelor sărace sau strămutate. Astfel de focare sunt adesea precipitate de războaie sau de alte circumstanțe care duc la distrugerea măsurilor de sănătate publică. Acesta a fost cazul în taberele de refugiați din Rwanda înființate în 1994 în apropiere de Goma, Zair, în perioada 2008–2009, în Zimbabwe și în 2010 în Haiti. Din anul 1973, infecțiile endemice sporadice cauzate de tulpinile de *V. cholerae* O1 legate de tulpina celei de a șaptea pandemii au fost recunoscute de-a lungul Gulf Coast din Louisiana și Texas. Aceste infecții sunt în mod tipic asociate cu consumul de fructe de mare contaminate, recoltate la nivel local. Ocazional, cazurile din locații aflate la distanță de Gulf Coast au fost legate de fructele de mare livrate în golf.

După un secol fără holeră în America Latină, pandemia recentă de holeră a atins America Centrală și de Sud în anul 1991. După o răspândire inițială explozivă care a afectat milioane de persoane (**Fig. 30-2**), numărul de cazuri a scăzut în America Latină, deși, așa cum s-a întâmplat în Africa în urmă cu două decade, tulpina epidemică El Tor s-a dovedit mai degrabă capabilă de a se stabili ca însăși în apele proaspete autohtone decât în nișa clasică a apelor de coastă sărate. În anul 2010, holera a reapărut în Haiti după o absență lungă de un secol.

FIGURA 30-2
Răspândirea *Vibrio cholerae* O1 în America, 1991-1994. (Prin amabilitatea dr. Robert V. Tauxe, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; cu permisiune).

Scanned with OKEN Scanner

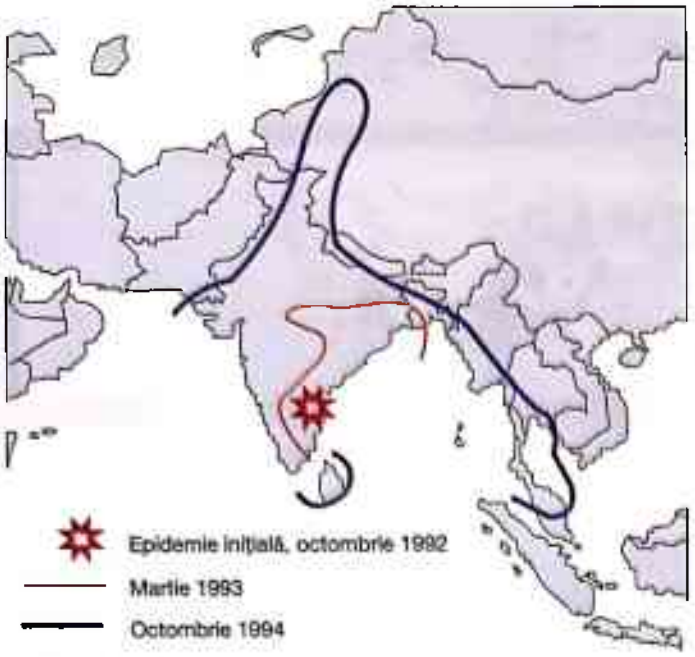


FIGURA 30-3
Răspândirea *Vibrio cholerae* O139 în subcontinentul indian și în alte zone din Asia, 1992-1994. (Prin amabilitatea dr. Robert V. Tauxe, CDC, Atlanta; cu permisiune).

În octombrie 1992, un focar de holeră clinică, de scară largă, cauzat de un nou serogrup, O139, a apărut în India sud-estică. Microoganismul pare a fi derivat din El Tor O1, dar are un LPS distinct și o capsulă polizaharidică legată de antigenul O imunologic (microorganismele O1 nu sunt încapsulate). După o răspândire inițială în 11 țări asiatice (Fig. 30-3), *V. cholerae* O139 a fost din nou înlocuit pe scară largă de O1, deși O139 încă determină o minoritate de cazuri în unele țări asiatice. Manifestările clinice ale bolii determinate de *V. cholerae* O139 nu se pot diferenția de cele produse de holera O1. Imunitatea față de una nu este, totuși, protectoare și față de cealaltă.

PATOGENEZA

În analiza finală, holera este o boală mediată de toxină. Diareea apoasă caracteristică este cauzată de acțiunea toxinei holerice, o enterotoxină proteică puternică, elaborată de microorganism în intestinul subțire. Pilus coreglat de toxină (TCP), numit astfel pentru că sinteza sa este reglată în paralel cu cea a toxinei holerice, este esențial pentru supraviețuirea și înmulțirea (colonizarea) *V. cholerae* în intestinul subțire. Toxina holerei, TCP și alți câțiva factori de virulență sunt reglați coordonat de ToxR. Această proteină modulează expresia genelor care codifică factorii de virulență ca răspuns la semnalele din mediu prin intermediul unei cascade de proteine reglatoare. Procesele de reglare suplimentare, inclusiv răspunsurile bacteriene la densitatea populației bacteriene (într-un fenomen cunoscut sub numele de *quorum sensing*), controlează virulența *V. cholerae*.

Odată fixat în intestinul subțire uman, microorganismul produce toxina holerei, care constă dintr-un fragment monomeric enzimatic (subunitatea A) și un fragment de legare pentamerică (subunitatea B). Pentamerul B se leagă de gangliozida GM1, un glicolipid de pe suprafața celulelor epiteliale care servește ca receptor pentru toxină și face posibilă livrarea subunității A către ținta sa citosolică. Subunitatea A activată (A1) transferă ireversibil ADP-riboza din nicotinamid adenin dinucleotid la proteina țintă specifică, componenta reglatoare legată de GTP a adenilat ciclazei. Proteina G ADP-ribozilată reglează activitatea adenilat ciclazei; rezultatul este acumularea intracelulară de niveluri ridicate de AMP ciclic. În celulele epiteliale intestinale, AMP ciclic inhibă sistemul de transport al absorbției de sodiu în celulele viloase și activează sistemul de transport secretor al clorului în celulele criptice, iar aceste evenimente duc la acumularea de clorură de sodiu în lumenul intestinal. Deoarece apa se mișcă pasiv pentru a menține osmolalitatea, fluidul izotonic se acumulează în lumen. Când volumul din acest fluid depășește capacitatea de reabsorbție a restului intestinului, rezultă diareea apoasă. În afară de cazul în care lichidul și electroliții pierduți sunt înlocuiți în mod adecvat, urmează șocul (din cauza deshidratării profunde) și acidoza (din cauza pierderii de bicarbonat). Deși perturbarea căii adenilat ciclazei este mecanismul primar prin care toxina holerică provoacă secreția de lichid în exces, toxina holerică crește, de asemenea, secreția intestinală prin prostaglandine și/sau receptorii histaminici neurali.

Genomul *V. cholerae* cuprinde doi cromozomi circulari. Transferul genic lateral a jucat un rol cheie în evoluția *V. Cholerae* epidemic. Genele care codifică toxina holerei (*ctxAB*) fac parte din genomul unui bacteriofag, CTXΦ. Receptorul pentru acest fag de pe suprafața *V. cholerae* este factorul de colonizare intestinală TCP. Deoarece *ctxAB* este parte a unui element genetic mobil (CTXΦ), transferul orizontal al acestui bacteriofag poate fi responsabil pentru apariția unor noi serogrupuri toxigenice de *V. cholerae*. Multe dintre celelalte gene importante pentru patogenitatea *V. cholerae*, inclusiv genele care codifică biosinteza TCP, cele care codifică factorii de colonizare accesorii și cele care reglează expresia genelor de virulență, sunt grupate împreună în zona de patogenitate a *V. cholerae*. Gene ale virulenței grupate se întâlnesc și la alți agenți patogeni. Se crede că zonele de patogenitate sunt achiziționate prin transfer orizontal de gene. *V. cholerae* O139 este probabil derivat dintr-o tulpină El Tor O1 ce a achiziționat genele pentru sinteza antigenului O139 O prin transferul orizontal de gene.

MANIFESTĂRI CLINICE

Indivizii infectați cu *V. cholerae* O1 sau O139 prezintă o gamă de manifestări clinice. Unii indivizi sunt asimptomatici sau au doar o ușoară diaree, alții se prezintă cu

Scanned with OKEN Scanner

un debut brusc de diaree explozivă, amenințătoare de viață (holera gravis). Motivele pentru gama de semne și simptome ale bolii sunt incomplet înțelese, dar includ nivelul de imunitate preexistentă, grupa de sânge și statusul nutrițional. La un individ neimunizat, după o perioadă de incubație de 24- 48 de ore, holera debutează în mod caracteristic brusc, cu diaree apoasă nedureroasă care poate deveni repede voluminoasă. Adeseori, pacienții prezintă vărsături. În cazurile severe, pierderile de volum pot depăși 250 mL/kgcorp în primele 24 de ore. Dacă lichidele și electroliții nu sunt înlocuiți, pot apărea șocul hipovolemic și decesul. Febra este de obicei absentă. Crampele musculare sunt frecvente din cauza tulburărilor electrolitice. Scaunul are un aspect caracteristic: lichid nonbilios, gri, ușor tulbure, cu bucăți de mucus, fără sânge, și un miros oarecum de pește, inofensiv. A fost numit „apă de orez", din cauza asemănării cu apa în care a fost spălat orezul (**Fig. 30-4**). Simptomele clinice se ajustează în funcție de volumul pierdut: la pierderi < 5% din greutatea corporală normală, apare setea; la 5-10%, hipotensiunea arterială posturală, starea de slăbiciune, tahicardia și reducerea turgorului cutanat sunt documentate, iar la > 10%, oliguria, pulsul slab sau absent, ochii adânciți în orbite (și, la sugari, depresia fontanelelor), pielea ridată („de spălătoreasă"), somnolența și coma sunt caracteristice. Complicațiile derivă exclusiv din efectele depleției de volum și electroliți și includ insuficiență renală din cauza necrozei tubulare acute. Astfel, dacă pacientul este tratat adecvat cu lichide si electroliți, complicațiile sunt evitate și procesul este autolimitant, rezolvându-se în câteva zile.

Datele de laborator arată de obicei un hematocrit crescut (din cauza hemoconcentrației) la pacienții fără anemie, leucocitoză cu neutrofilie ușoară, niveluri crescute ale ureei serice și creatininei în concordanță cu azotemia prerenală, o reducere marcată a nivelului de bicarbonat (< 15 mmol/L) și un gap anionic crescut (din cauza creșterii lactatului, a proteinelor și a fosfatazei serice). pH-ul arterial este de obicei scăzut (aproximativ 7,2).

FIGURA 30-4
Scaunul în apă de orez de holeră. A se observa mucusul care plutește și aspectul gri apos. (Prin amabilitatea dr. A.S.G. Faruque, International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka; cu permisiune.)

DIAGNOSTIC

Suspiciunea clinică de holeră poate fi confirmată prin identificarea *V. cholerae* în materiile fecale; cu toate acestea, microorganismul trebuie să fie căutat în mod special. Din experiență, acesta poate fi detectat direct prin microscopie în câmp întunecat pe o probă umedă dintr-un scaun proaspăt, iar serotipul său poate fi diferențiat prin imobilizarea cu antiser specific. Izolarea în laborator a microorganismului necesită utilizarea unui mediu selectiv, cum ar fi agar taurocolat-Telurit-gelatină (TTG) sau tiosulfat-citrat-biliar agar cu săruri-zaharoză (TCBS). Dacă se așteaptă o întârziere în procesarea probei, mediul de transport Carey-Blair și/sau mediul de îmbogățire alcalino-peptonă pot fi, de asemenea, folosite. În zonele endemice, sunt necesare confirmarea și caracterizarea biochimică, deși aceste sarcini pot fi utile în zone în care *V. cholerae* este mai puțin frecvent izolat. Testarea biochimică microbiologică standard pentru Enterobacteriaceae este suficientă pentru identificarea *V. cholerae*. Toți vibrionii sunt oxidazo-pozitivi. Un test dipstick pentru detecția antigenului este acum disponibil în comerț pentru utilizarea în zona de epidemie sau în cazul în care lipsesc facilitățile unui laborator.

TRATAMENT Holera

Moartea prin holeră este cauzată de șocul hipovolemic; de aceea, tratamentul pentru holeră necesită în primul rând reechilibrarea hidrică. Având în vedere nivelul de deshidratare (**Tabel 30-1**), vârsta și greutatea pacientului, ar trebui mai întâi restaurată rapid euvolemia, menținând apoi o hidratare adecvată pentru a înlocui pierderile ulterioare de fluid (**Tabel 30-2**). Administrarea de soluție de rehidratare orală (ORS) profită de mecanismul de co-transport pentru hexoză-Na^+ pentru a deplasa Na^+ prin mucoasa intestinală împreună cu molecule transportate activ precum glucoza (sau galactoza). Cl^- și apa le urmează. Acest mecanism de transport rămâne

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 30-1

EVALUAREA GRADULUI DE DESHIDRATARE LA PACIENȚII CU HOLERĂ

GRADUL DE DESHIDRATARE	MANIFESTĂRI CLINICE
Absent sau ușor, dar cu diaree	Sete în unele cazuri; < 5% pierderi din totalul masei corporale
Moderat	Sete, hipotensiune posturală, slăbiciune, tahicardie, scăderea turgorului tegumentar, gură/limbă uscată, absența lacrimilor, 5-10% pierderi din totalul greutății corporale
Sever	Stare de inconștiență, letargie sau stare de leșin, puls slab sau absent, inabilitatea de a consuma lichide, ochi adânciți în orbite (și, la sugari, fontanele deprimate), > 10% pierderi din greutatea corporală

TABEL 30-2

TRATAMENTUL HOLEREI BAZAT PE GRADUL DE DESHIDRATARE[a]

GRADUL DE DESHIDRATARE, VÂRSTA PACIENTULUI (GREUTATE)	TRATAMENT
Absentă sau ușoară, dar cu diaree[b]	
< 2 ani	1/4-1/2 cană (50-100 mL) de ORS până la maximum 0,5 L/zi
2-9 ani	1/2-1 cană (100-200 mL) de ORS până la maximum 1 L/zi
≥ 10 ani	ORS cât este dorit, maximum 2 L/zi
Moderat[b,c]	
< 4 luni (< 5 kg)	200-400 mL de ORS
4-11 luni (5-< 8 kg)	400-600 mL de ORS
12-23 luni (8-< 11 kg)	600-800 mL de ORS
2-4 ani (11-< 16 kg)	800-1200 mL de ORS
5-14 ani (16-< 30 kg)	1200-2200 mL de ORS
≥ 15 ani (≥ 30 kg)	2200-4000 mL de ORS
Sever[b]	
Toate vârstele și greutățile	Înlocuirea i.v. a lichidului cu soluție Ringer lactat (sau, dacă nu este disponibil, cu soluție salină): 100 mL/kgcorp în primele 3 ore (sau în primele 6 ore la copii < 12 luni); începeți rapid apoi scădeți lent; un total de 200 mL/kgcorp în primele 24 ore; se continuă până când pacientul devine vigilent, poate ingera ORS și nu mai are un puls slab

Notă: Se continuă alimentarea normală în timpul tratamentului.

[a] Adaptat după Organizația Mondială a Sănătății: *First steps for managing an outbreak of acute diarrhoea. Global Task Force on Cholera Control*, 2009 (www.who.int/topics/cholera). ORS, soluție de rehidratare orală.

[b] Reevaluări regulate, se monitorizează volumul de scaun și vărsătură.

[c] Cantitatea de ORS listată ar trebui administrată în primele 4 ore.

intact chiar și atunci când toxina holerică este activă. Se poate prepara ORS prin adăugarea unui plic preambalat care conține săruri și zahăr sau a ½ linguriță de sare de masă (NaCl; 3,5 g) și 4 linguri de zahăr de masă (glucoză; 40 g) la un litru de apă potabilă. Aportul de potasiu din banane sau din apa de cocos verde ar trebui încurajat. Un număr de formule de ORS sunt disponibile și, în prezent, OMS recomandă ORS cu „osmolaritate scăzută" pentru tratamentul persoanelor cu diaree de orice cauză care deshidratează (**Tabel 30-3**). Dacă sunt disponibile, ORS pe bază de orez sunt considerate superioare ORS standard în tratamentul holerei. ORS pot fi administrate prin intermediul unui tub nazogastric la persoanele care nu pot ingera fluide; cu toate acestea, managementul optim al persoanelor cu deshidratare severă include administrarea de fluide și electroliți i.v.. Deoarece acidoza profundă (pH < 7,2) este frecventă în acest grup, Ringer lactatul este cea mai buna alegere dintre produsele comerciale (**Tabel 30-4**). Acesta trebuie să fie utilizat cu suplimente de potasiu adiționale, administrate de preferință pe cale orală. Deficitul total de lichide la pacienții grav deshidratați (> 10% din greutatea corporală) poate fi înlocuit în siguranță în primele 3-6 ore de terapie, jumătate din cantitate trebuind a fi administrată în prima oră. Crampele musculare tranzitorii și tetania sunt frecvente. Ulterior, terapia orală poate fi, de obicei, inițiată, cu scopul de a menține aportul de lichide egal cu pierderea de lichide. Cu toate acestea, pacienții cu diaree cu un volum mare în continuare pot necesita tratament i.v. prelungit pentru a egala pierderile gastrointestinale de fluid. Poate apărea hipokaliemia severă, care va răspunde la administrarea orală sau i.v. de potasiu. În absența personalului adecvat pentru a monitoriza progresul pacientului, calea orală de rehidratare și înlocuire de potasiu este mai sigură decât calea i.v.

Deși nu este necesară pentru vindecare, administrarea unui antibiotic la care microorganismul este susceptibil diminuează durata și volumul pierderilor de lichid și grăbește eliminarea microorganismului prin scaun. OMS recomandă administrarea de antibiotice la pacienții cu holeră numai în cazul în care sunt sever deshidratați, deși utilizarea mai largă este de multe ori justificată. Doxiciclina (o singură doză de 300 mg) sau tetraciclina

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 30-3

COMPOZIȚIA SOLUȚIEI DE REHIDRATARE ORALĂ CU OSMOLARITATE SCĂZUTĂ RECOMANDATĂ DE OMS[a,b]

COMPONENT	CONCENTRAȚIE MMOL/L
Na^+	75
K^+	20
Cl^-	65
Citrat[c]	10
Glucoză	75
Osmolaritate totală	245

[a] Conținut (pe pachet, de adăugat într-un litru de apă potabilă): NaCl, 2,6 g, $Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$, 2,9 g, KCl, 1,5 g, și glucoză (anhidrică), 13,5 g.

[b] Dacă ORS preambalată nu este disponibilă, o simplă alternativă pregătită în casă poate fi făcută combinând 3,5 g (1/2 linguriță) de NaCl fie cu 50 g de cereale de orez gătite, fie cu 40 g (4 linguriițe) de zahăr alimentar (sucroză) într-un litru de apă potabilă. În acest caz, potasiul trebuie suplimentat separat (de exemplu, în suc de portocale sau apă de cocos).

[c] 10 mmol de citrat pe litru, care asigură 30 mmol HCO_3/L.

(12,5 mg/kgcorp de patru ori pe zi, 3 zile) pot fi eficace la adulți, dar nu sunt recomandate pentru copii < 8 ani, din cauza posibilelor depuneri în oase și în dinții în curs de dezvoltare. Rezistența la medicamente este o preocupare tot mai prezentă. Pentru adulții cu holeră, inclusiv femei care nu sunt gravide din zonele în care rezistența la tetraciclină este răspândită, ciprofloxacina [fie într-o singură doză (30 mg/kgcorp, fără a depăși o doză totală de 1 g), fie într-un regim scurt (15 mg/kgcorp de 2 ori pe zi pentru 3 zile, fără a depăși o doză zilnică totală de 1 g)], eritromicina (40-50 mg/kgcorp/zi în trei doze divizate, 3 zile) sau azitromicina (o singură doză de 1 g) pot fi un substituent eficient clinic. Femeile însărcinate și copiii sunt de obicei tratați cu eritromicină sau azitromicină (10 mg/kgcorp la copii).

TABEL 30-4

COMPOZIȚIA DE ELECTROLIȚI A SCAUNULUI HOLERIC ȘI A SOLUȚIEI DE REHIDRATARE INTRAVENOASĂ

SUBSTANȚĂ	CONCENTRAȚIE MMOL/L			
	Na^+	K^+	Cl^-	BAZĂ
Scaun				
Adult	135	15	100	45
Copil	100	25	90	30
Ringer lactat	130	4[a]	109	28

[a] Suplimentele de potasiu, preferabil administrate oral, sunt necesare pentru a înlocui pierderile uzuale de potasiu prin scaun.

PROFILAXIE

Proviziile de apă potabilă și facilitățile de eliminare sanitară a materiilor fecale, îmbunătățirea nutriției și atenția pentru prepararea mâncării și stocarea în interiorul casei, pot reduce semnificativ incidența holerei.

În ultimele câteva decade, a fost investit mult efort în dezvoltarea unui vaccin eficient contra holerei cu atenția îndreptată, în special, spre un vaccin oral. Vaccinul tradițional cu vibrioni omorâți, administrat intramuscular, oferă protecție minimă la persoanele neimunizate și determină, predictibil, efecte adverse, incluzând durere la locul injectării, stare de rău și febră. Eficacitatea limitată a vaccinului este cauzată, cel puțin în parte, de eșecul său de a induce un răspuns imun local la nivelul suprafeței mucoasei intestinale.

Au fost dezvoltate două tipuri de vaccinuri orale contra holerei. Primul este un vaccin cu celulă integrală omorâtă (WC). Două formule ale vaccinului WC omorât au fost preparate: una ce conține o subunitate B nontoxică a toxinei holerei (WC/BS) și una alcătuită doar din bacteria omorâtă. În studiile placebo controlate efectuate în Bangladesh, ambele vaccinuri au oferit protecție semnificativă pentru holeră pentru primele 6 luni după vaccinare, cu o rată a protecției de aproximativ 58% pentru vaccinul WC și 85% pentru vaccinul WC/BS. Rata de eficacitate protectoare a ambelor vaccinuri a scăzut la circa 50% la 3 ani după administrarea vaccinului. Imunitatea a fost relativ susținută la persoanele vaccinate cu vârsta > 5 ani, dar nu a fost bine menținută la vaccinații mai tineri. Vaccinul WC/BS s-a dovedit eficient în studiile desfășurate la populația cu o prevalență înaltă a infecției cu HIV din Asia subsahariană. Studiile vaccinurilor WC produse local au avut rezultate promițătoare în Vietnam și Calcutta, India. Vaccinurile orale cu bacterie omorâtă oferă, de asemenea, protecție la indivizii nevaccinați care trăiesc în apropierea celor vaccinați. OMS recomandă acum ca vaccinarea împotriva holerei să fie parte a unui plan mai mare de răspuns pentru populațiile cu risc de holeră epidemică. Vaccinurile orale sunt disponibile în Europa și Asia, dar (la fel ca și alte vaccinuri antiholeră) nu sunt disponibile în SUA.

Al doilea tip de vaccin antiholeric aflat în dezvoltare implică utilizarea orală a unui tip de vaccin viu atenuat, dezvoltat, de exemplu, prin izolarea sau crearea de mutanți cărora le lipsesc genele care codifică toxina holerică. Un astfel de vaccin, CVD 103-HgR, a fost sigur și imunogenic în fazele 1 și 2 ale studiilor, dar a oferit protecție minimă într-un studiu extins din Indonezia. Un alt vaccin viu atenuat a fost preparat din *V. cholerae* El Tor și O139 și este acum supus studiilor clinice. Dezvoltarea vaccinurilor eficiente și sigure contra holerei ce asigură o imunitate protectoare, de lungă durată, a mucoasei, în special la adulții și copii malnutriți, săraci și, eventual, infectați cu HIV, este o prioritate. Așa cum s-a menționat anterior, niciun vaccin nu este disponibil de comercializat în Statele Unite.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 30-5

CARACTERISTICILE VIBRIONILOR NONHOLERICI SELECTAȚI

MICROORGANISM	VEHICUL SAU ACTIVITATE	GAZDA LA RISC	SINDROM
V. parahaemolyticus	Fructe de mare, apă de mare	Normal	Gastroenterită
	Apă de mare	Normal	Infecția plăgii
V. cholerae Non-O1/O139	Fructe de mare, călătorii	Normal	Gastroenterită
	Apă de mare	Normal	Infecția plăgii, otită medie
V. vulnificus	Fructe de mare	Imunodeprimați	Sepsis, celulită secundară
	Apă de mare	Normal, imunodeprimați[a]	Infecția plăgii, celulită
V. alginolyticus	Apă de mare	Normal	Infecția plăgii, celulită, otită
	Apă de mare	Arși, alți imunodeprimați	Sepsis

[a] În special la cei cu boli hepatice sau hemocromatoză.
Sursă: Tabelul 161-3 din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th edition.

ALTE SPECII *VIBRIO*

Genul *Vibrio* include câțiva patogeni umani care nu produc holeră. Abundenți în apele costale din întreaga lume, vibrionii nonholerici ating concentrații înalte în țesuturile moluștelor hrănite filtrat. Ca rezultat, infecția umană urmează de obicei ingestiei de apă de mare sau a crustaceelor crude sau puțin gătite (**Tabel 30-5**). Cei mai mulți vibrioni nonholerici pot fi cultivați pe mediul agar MacConkey sau sânge, care conține suficientă sare ca să asigure creșterea acestor specii halofilice. În laboratoarele de microbiologie, speciile de vibrioni nonholerici sunt diferențiate prin teste biochimice standard. Cele mai importante dintre aceste microorganisme sunt V. *Parahaemolyticus* și *V. vulnificus*.

Afecțiunile gastrointestinale (date de *V. parahaemolyticus*, *V. cholerae* non-O1/O139, *V. mimicus*, *V. fluvialis*, *V. hollisae* și *V. furnissii*) și infecțiile țesutului moale (date de *V. vulnificus*, *V. alginolyticus* și *V. damselae*) sunt cele două tipuri mari de sindroame pentru care aceste specii sunt responsabile. *V. vulnificus* este, de asemenea, cauza sepsisului primar la unii indivizi imunocompromiși.

SPECIILE ASOCIATE ÎN PRINCIPAL CU AFECȚIUNILE GASTROINTESTINALE

V. parahaemolyticus

Răspândită în mediile marine, *V. parahaemolyticus* halofilic determină enterită cu punct de plecare alimentar la nivel mondial. Această specie a fost inițial implicată în enterită în Japonia, în anul 1953, reprezentând 24% dintre cazurile raportate într-un studiu – o rată care probabil a fost determinată de practica obișnuită de a mânca fructe de mare crude în această țară. În Statele Unite, sursele frecvente de focare de diaree cauzate de acest microorganism au fost legate de consumul de fructe de mare insuficient gătite sau manipulate necorespunzător sau de alte alimente contaminate cu apă de mare. De la mijlocul anilor 1990, incidența infecțiilor cu *V. parahaemolyticus* a crescut în mai multe țări, inclusiv Statele Unite. Serotipurile O3:K6, O4:K68, și O1:K-netipabil, care sunt legate una de alta genetic, sunt responsabile pentru această creștere. Enteropatogenitatea *V. parahaemolyticus* este legată de capacitatea sa de a provoca hemoliza pe agar Wagatsuma (adică *fenomenul Kanagawa*). Deși mecanismul prin care microorganismul produce diaree rămâne necunoscut, secvența genomului de *V. Parahaemolyticus* conține două sisteme de secreție de tip III, care injectează direct proteinele bacteriene toxice în celulele gazdă. *V. parahaemolyticus* trebuie luată în considerare ca posibil agent etiologic în toate cazurile de diaree care pot fi legate epidemiologic de consumul de fructe de mare sau de marea în sine.

Infecțiile cu *V. parahaemolyticus* pot apărea cu două prezentări gastrointestinale distincte. Cea mai frecventă dintre cele două prezentări (inclusiv aproape toate cazurile din America de Nord) se caracterizează prin diaree apoasă, de obicei cu crampe abdominale, greață și vărsături și însoțită, în circa 25% dintre cazuri, de febră și frisoane. După o perioadă de incubație cuprinsă între 4 ore și 4 zile, apar simptomele care persistă în medie 3 zile. Dizenteria, mai puțin frecventă ca prezentare, este caracterizată prin crampe abdominale severe, greață, vărsături și scaune hemoragice sau mucoide. De asemenea, *V. parahaemolyticus* determină cazuri rare de infecție a plăgilor și otită și cazuri foarte rare de sepsis.

Cele mai multe cazuri de boală gastrointestinală asociată cu *V. parahaemolyticus*, indiferent de prezentare, sunt autolimitante și nu necesită niciun tratament antimicrobian și nici spitalizare. Decesele sunt extrem de rare printre persoanele imunocompetente. Infecțiile severe sunt asociate cu boli subiacente, incluzând diabetul zaharat, boli de ficat preexistente, bolile de încărcare cu fier sau imunosupresia.

Scanned with OKEN Scanner

Cazul ocazional sever trebuie tratat cu substituție de lichide și antibiotice, cum a fost descris mai devreme pentru holeră.

V. cholerae non-O1/O139 (nonholeric)

Microorganismele heterogene *V. cholerae* non-O1/O139 nu pot fi deosebite de *V. cholerae* O1 sau O139 prin teste biochimice de rutină, dar nu aglutinează în antiser O1 sau O139. Tulpinile non-O1/O139 au cauzat mai multe focare bine studiate de gastroenetrită cu punct de plecare alimentar și au fost, de asemenea, responsabile pentru cazuri sporadice de otită medie, infecții ale plăgilor și bacteriemie; deși pot apărea focare de gastroenterită, tulpinile *V. cholerae* non-O1/O139 nu provoacă epidemii de holeră. Ca și alți vibrioni, microorganismele *V. cholerae* non-O1/O139 sunt distribuite pe scară largă în mediile marine. În cele mai multe situații, cazurile recunoscute în Statele Unite au fost asociate cu consumul de stridii crude sau cu o călătorie recentă, de obicei, în Mexic. Spectrul clinic larg de boli diareice cauzate de aceste microorganisme se datorează probabil virulenței atribuite acestui grup heterogen.

În Statele Unite, aproximativ jumătate dintre toate izolatele de *V. cholerae* non-O1/O139 sunt din materiile fecale. Perioada de incubație tipică pentru gastroenterita cauzată de aceste microorganisme este < 2 zile, iar boala durează aproximativ 2-7 zile. Scaunele pacienților pot fi numeroase și apoase sau pot fi parțial formate, mai puțin voluminoase și hemoragice sau mucoide. Diareea poate duce la deshidratare severă. Mulți pacienți prezintă crampe abdominale, greață, vărsături și febră. La fel ca cei cu holeră, pacienții grav deshidratați ar trebui să primească fluide p.o. sau i.v.; importanța antibioticelor nu este clară.

Infecțiile extraintestinale cauzate de *V. cholerae* non-O1/O139 de obicei urmează după expunerea profesională sau de agrement la apa de mare. Aproximativ 10% dintre izolatele *V. cholerae* non-O1/O139 provin de la cazurile de infecție a plăgilor, 10% din cazuri de otită medie, iar 20% din cazuri de bacteriemie (care este probabil să apară în special la pacienții cu boli hepatice). Infecțiile extraintestinale ar trebui să fie tratate cu antibiotice. Informațiile pentru a ghida selecția de antibiotic și dozarea sunt limitate, dar cele mai multe tulpini sunt sensibile *in vitro* la tetraciclină, ciprofloxacină și cefalosporine de generația a treia.

SPECII ASOCIATE ÎN PRINCIPAL CU INFECȚIA ȚESUTULUI MOALE ȘI CU BACTERIEMIA

V. vulnificus

Infecția cu *V. vulnificus* este rară, dar acest microorganism este cauza cea mai frecventă de infecții severe cu *Vibrio* din Statele Unite. Ca majoritatea vibrionilor, *V. vulnificus* proliferează în lunile calde de vară și necesită un mediu salin pentru creștere. În această țară, infecțiile la om apar de obicei în zonele de coastă în perioada mai-octombrie și cel mai frecvent afectează bărbații cu vârsta > 40 de ani. *V. vulnificus* a fost legat de două sindroame distincte: sepsis primar, care de obicei apare la pacienții cu boli hepatice subiacente, și infecția primară a plăgilor, care afectează, în general, oamenii fără boli subiacente. (*Vulnificus* este termenul latin pentru „creator de rană".) Unii experți au sugerat că *V. vulnificus* determină, de asemenea, gastroenterită independent de alte manifestări clinice. *V. vulnificus* este dotat cu un număr de atribute virulente, inclusiv o capsulă care conferă rezistență la fagocitoză și activitate bactericidă în serul uman, precum o citolizină. Măsurată ca 50% doza letală la șoareci, virulența microorganismului se mărește considerabil în condiții de supraîncărcare cu fier; această observație este în concordanță cu predilecția *V. vulnificus* de a infecta pacienții care au hemocromatoză.

Sepsisul primar se dezvoltă cel mai frecvent la pacienții care au ciroză sau hemocromatoză. Cu toate acestea, bacteriemia cu *V. vulnificus* poate afecta, de asemenea, persoane cu tulburări hematopoietice sau insuficiență renală cronică, pe cei care folosesc medicamente imunosupresoare sau alcool, sau (în cazuri rare) pe cei care nu au boli subiacente cunoscute. După o perioadă de incubație medie de 16 ore, pacientul prezintă stare generală de rău, frisoane, febră și stare de prostrație. O treime dintre pacienți dezvoltă hipotensiune arterială, care este de multe ori evidentă la internare. Manifestările cutanate apar în cele mai multe cazuri (de obicei, în termen de 36 de ore de la debut) și implică în mod tipic extremitățile (cele inferioare mai des decât cele superioare). Într-o secvență comună, petele eritematoase sunt urmate de echimoze, vezicule și bule. De fapt, sepsisul și leziunile hemoragice cutanate buloase sugerează diagnosticul în condițiile corespunzatoare. Necroza și descuamarea pot fi de asemenea evidente. Studiile de laborator au evidențiat leucopenie mai des decât leucocitoză, trombocitopenie sau niveluri crescute ale produșilor de fibrină. *V. vulnificus* pot fi cultivate din sânge sau leziuni cutanate. Rata de mortalitate se apropie de 50%, cu cele mai multe decese cauzate de sepsisul necontrolat. În consecință, tratamentul prompt este esențial și ar trebui să includă administrarea de antibiotice empirice, debridare agresivă și suport general. *V. vulnificus* este sensibil *in vitro* la mai multe antibiotice, incluzând tetraciclină, fluorochinolone și cefalosporine de a treia generație. Datele din modelele experimentale animale sugerează că, în tratamentul cu *V. vulnificus*, trebuie utilizată fie o fluorochinolonă, fie combinația dintre minociclină și cefotaxim.

V. vulnificus poate infecta fie o plagă proaspătă, fie una veche care vine în contact cu apa de mare; pacientul poate avea sau nu o boală subiacentă. După o perioadă de incubație scurtă (4 ore până la 4 zile; medie, 12 ore), boala începe cu edeme, eritem și (în multe cazuri) cu dureri intense în jurul plăgii. Aceste semne și simptome sunt urmate de celulită, care se răspândește rapid și este, uneori, însoțită de leziuni veziculoase, buloase sau necrotice. Evenimentele

Scanned with OKEN Scanner

metastatice sunt mai rare. Cei mai mulți pacienți au febră și leucocitoză. *V. vulnificus* poate fi cultivat din leziunile pielii și, ocazional, din sânge. Tratamentul antibiotic prompt și debridarea sunt de obicei curative.

V. alginolyticus

Identificat prima dată ca agent patogen uman în anul 1973, *V. alginolyticus* provoacă ocazional infecții oculare, otice și ale plăgilor. Această specie este cea mai tolerantă la sare dintre vibrioni și poate crește în concentrații de sare > 10%. Cele mai multe izolate clinice provin din plăgi suprainfectate care au fost probabil contaminate la plajă. Deși severitatea sa variază, infecția cu *V. alginolyticus* tinde să nu fie gravă și, în general, răspunde bine la terapie antibiotică și drenaj. Au fost descrise cazuri de otită externă, otită medie și conjunctivită date de acest patogen. Tratamentul cu tetraciclină este de obicei curativ. *V. alginolyticus* este o cauză rară de bacteriemie la gazdele imunocompromise.

MULȚUMIRI

Autorii mulțumesc pentru contribuțiile valoroase ale dr. Robert Deresiewicz și dr. Gerald T. Keusch, coautori ai acestui capitol pentru edițiile anterioare ale *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 31

GASTROENTERITELE VIRALE

Umesh D. Parashar ■ Roger I. Glass

Gastroenteritele acute infecțioase sunt boli frecvente, care afectează persoanele de toate vârstele la nivel mondial. Reprezintă o cauză majoră de mortalitate în rândul copiilor din țările în curs de dezvoltare, estimându-se 1,8 milioane de decese anual și fiind responsabile de 10-20% dintre toate internările în rândul copiilor din țările industrializate, inclusiv Statele Unite. Persoanele în vârstă, în special cele cu afecțiuni asociate, sunt de asemenea la risc pentru complicații severe și deces. În rândul adulților sănătoși, gastroenteritele virale sunt rareori fatale, dar implică costuri medicale și sociale majore, incluzând aici absenteismul de la locul de muncă.

Câteva virusuri enterice au fost recunoscute ca agenți etiologici importanți (**Tabelul 31-1**, **Fig. 31-1**). Deși cele mai frecvente gastroenterite virale sunt determinate de virusuri ARN, virusurile ADN sunt ocazional implicate (de exemplu, adenovirusul tip 40 și 41) și incluse în acest capitol. Boala cauzată de aceste virusuri este caracterizată prin debut acut cu vărsături și/sau diaree, care pot fi însoțite de febră, greață, dureri abdominale, anorexie. În **Tabelul 31-2** sunt descrise câteva elemente care diferențiază gastroenterita virală de cea bacteriană. În orice caz, diferențierea clinică sau epidemiologică poate fi dificilă, pentru confirmarea diagnosticului fiind necesare teste de laborator.

CALCIVIRUSURILE UMANE

Agentul etiologic

Virsurul Norwalk este tulpina prototip a unui grup de virusuri neîncapsulate, mici (27-40 nm), rotunde, icosaedrice, cu suprafață relativ amorfă la microscopia electronică. Acestea au fost dificil de clasificat deoarece nu au putut fi adaptate pe culturi celulare, apar în titruri mici doar câteva zile, iar modele animale nu sunt disponibile.Clonarea moleculară a demonstrat că au un singur genom ARN cu catenă unică, pozitiv, cu lungimea de 7,5 kb și că prezintaă o singură proteină asociată virionului – similar cu calicivirusurile – cu o masă moleculară de 60 kDa. Pe baza acestor caracteristici moleculare, aceste virusuri au fost împărțite

TABEL 31-1

CAUZE VIRALE DE GASTROENTERITĂ LA OAMENI

VIRUS	FAMILIE	GENOM	GRUPĂ DE VÂRSTĂ LA RISC	SEVERITATE CLINICĂ	TESTE DE DETECȚIE
Rotavirus de grup A	Reoviridae	ARN dublu catenar segmentat	Copii < 5 ani	+++	EM, EIA (comercial), PAGE, RT-PCR
Norovirus	Caliciviridae	ARN simplu catenar cu sens pozitiv	Toate vârstele	++	EM, EIA, RT-PCR
Sapovirus	Caliciviridae	ARN simplu catenar cu sens pozitiv	Copii < 5 ani	+	EM, EIA, RT-PCR
Astrovirus	Astroviridae	ARN simplu catenar cu sens pozitiv	Copii < 5 ani	+	EM, EIA, RT-PCR
Adenovirus (tip 40 și 41)	Adenoviridae	ARN dublu catenar	Copii < 5 ani	+/++	EM, EIA (comercial), PCR

Abrevieri: EIA, test imunoenzimatic, EM, microscopie electronică, PAGE, electroforeză în gel poliacrilamidă, PCR, reacția de polimerizare în lanț, RT-PCR, revers transcripția PCR.

Scanned with OKEN Scanner

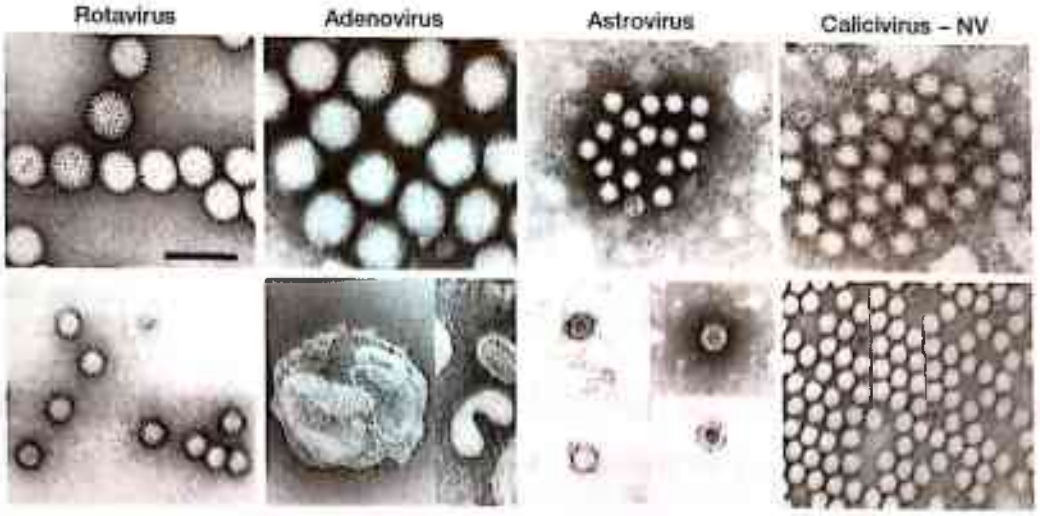


FIGURA 31-1
Agenții virali ai gastroenteritelor. NV, norovirus, SV, sapovirus.

TABEL 31-2
CARACTERISTICI ALE GASTROENTERITELOR DETERMINATE DE AGENȚI VIRALI ȘI BACTERIENI

CARACTERISTICA	GASTROENTERITA VIRALĂ	GASTROENTERITA BACTERIANĂ
Cadru	Incidență similară în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare	Mai frecventă în condiții sanitare și de igienă precare
Doza infecțioasă	Scăzută (10-100 de particule virale) pentru cei mai mulți agenți	Mare (> 10^5 bacterii) pentru *Escherichia coli, Salmonella, Vibrio*; medie (10^2-10^5 bacterii) pentru *Campylobacter jejuni*; scăzută (10-100 de bacterii) pentru *Salmonella*
Sezonalitatea	În climatul temperat, sezonul de iarnă pentru cei mai mulți agenți, apariție pe tot parcursul anului în zonele tropicale	Mai frecvent în lunile de vară și cele ploioase, în special în țările în curs de dezvoltare cu o mare încărcătură a bolii
Perioada de incubație	1-3 zile pentru cei mai mulți agenți, poate fi mai mică pentru norovirus	1-7 zile pentru agenții frecvenți (de exemplu, *Campylobacter, E. coli, Shigella, Salmonella*); câteva ore pentru bacteriile producătoare de toxine (de exemplu, *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*)
Rezervor	În principal, uman	În funcție de specie, există rezervoare umane (de exemplu, *Shigella, Salmonella*), animale (de exemplu, *Campylobacter, Salmonella, E. coli*) și apa (de exemplu, *Vibrio*)
Febră	Frecventă la rotavirus și norovirus, rară la alți agenți	Frecventă la agenții care determină diaree inflamatorie (de exemplu, *Salmonella, Shigella*?)
Vărsături	Evidente și pot fi singura manifestare de prezentare, în special la copii	Frecvente la bacteriile ce produc toxine preformate, mai puțin evidentă în diareea dată de alți agenți
Diaree	Frecventă, fără sânge în cele mai multe cazuri	Evidentă și frecvent cu sânge la agenții ce determină diaree inflamatorie
Durată	1-3 zile pentru norovirus și sapovirus, 2-8 zile pentru alte virusuri	1-2 zile pentru bacteriile producătoare de toxine preformate, 2-8 zile pentru cele mai multe bacterii
Diagnostic	De obicei, este un diagnostic de excludere în practica clinică. Testele imunoenzimatice comercializate sunt disponibile pentru detectarea rotavirusului și a adenovirusului, dar identificarea altor agenți este limitată la laboratoarele de cercetare și la cele de sănătate publică	Examinarea fecalelor pentru leucocite și sânge este utilă în diagnosticul diferențial. Culturile din probele de scaun, uneori pe medii speciale, pot identifica unii patogeni. Tehnicile moleculare sunt instrumente utile epidemiologic, dar nu sunt folosite de rutină în majoritatea laboratoarelor.
Tratament	Terapie de suport pentru a menține hidratarea și nutriția adecvată. Antibioticele și agenții antimotilitate intestinală sunt contraindicați	Terapia de suport hidric este adecvată pentru majoritatea pacienților. Antibioticele sunt recomandate la pacienții cu dizenterie determinată de *Shigella* și *Vibrio cholerae* și pentru unii pacienți cu colită cu *Clostridium difficile*.

Scanned with OKEN Scanner

în două genuri, aparținând familiei Calicivirus: norovirusuri și sapovirusuri (numit anterior virusuri Norwalk-like și, respectiv, virusuri Sapporo-like).

Epidemiologie

Infecțiile produse de Norwalk și genurile înrudite sunt asemanatoare la nivel mondial, iar majoritatea adulților au anticorpi la aceștia. Anticorpii sunt dobândiți din copilărie în țările dezvolate – un pattern asociat cu prezumația transmiterii fecal-orale. Infecțiile apar tot anul, deși în zonele temperate par să fie mai crescute în lunile de iarnă. Norovirusul poate fi cel mai infecțios agent al gastroenteritelor ușoare din colectivitate, afectând toate grupurile de vârstă, în timp de sappovirusurile determină în principal gastroenterita la copil. Norovirusurile determină, de asemenea, diareea călătorului, iar epidemii au fost descrise în rândul personalului militar detașat în diferite zone ale lumii. Datele limitate disponibile arată că norovirusul poate fi al doilea agent viral (după rotavirus) în rândul copiilor mici și primul în rândul copiilor mai mari și al adulților. De exemplu, la evaluarea extinsă a 8 agenți patogeni enterici la pacienții cu gastroenterită din Anglia, 3/4 dintre ei au avut cel puțin un patogen detectat în proba fecală, iar norovirusul a fost cel mai frecvent, evidențiat la 36% dintre aceștia și la 18% din grupul de control sănătos. Norovirusul este recunoscut de asemenea ca o cauză majoră de epidemii de gastroenterită. În Statele Unite, > 90% dintre epidemiile de gastroenterite de cauză nonbacteriană sunt cauzate de norovirusuri.

Virusul este transmis predominant pe calea fecal-orală, fiind prezent în lichidul de vărsătură. Deoarece inocularea se face cu doar câteva virusuri, transmiterea se poate produce prin aerosoli, prin contact cu lichidul de vărsătură, prin contact de la persoană la persoană. Infectivitatea majoră se produce în cadrul bolii acute, dar studiile arată că antigenul viral poate fi întâlnit la persoanele asimptomatice infectate sau la cele simptomatice înainte de debutul simptomelor și la câteva săptămâni după vindecarea bolii acute.

Patogeneză

Nu au fost determinate locusurile exacte și receptorii celulari de atașare a particulelor virale. Unele date au sugerat că glucidele, care sunt similare cu antigenele umane din grupul histo-sangvin și care sunt prezente în epiteliul gastroduodenal la indivizii cu fenotip secretor, ar putea servi ca liganzi pentru atașarea virusului Norwalk. Studii adiționale ar trebui să elucideze complet interacțiunile norovirus-carbohidrat, incluzând potențialele variații tulpino-specifice. După infectarea voluntarilor, au fost notate leziuni reversibile în jejunul superior, cu aplatizarea și micșorarea microvililor, vacuolizarea epiteliului, hiperplazia criptelor și infiltrarea în lamina propria a PMN și a limfocitelor. Leziunile persistă cel puțin 4 zile după dispariția simptomelor și sunt asociate cu malabsorbția carbohidraților și a grăsimilor, și cu un nivel scăzut al enzimelor din marginea în perie. Activitatea adenilat ciclazei nu este afectată. Nu au fost întâlnite modificări histopatologice la nivelul stomacului sau al colonului, dar funcția motorie gastrică este întârziată, iar aceasta se atribuie unor manifestări precum greață și vărsături, tipice pentru această boală.

Manifestări clinice

Gastroenterita produsă de Norwalk și alte calicivirusuri umane are debut acut, după o perioada medie de incubare de 24 de ore (între 12 și 72 de ore). Boala durează în general 12-60 de ore și se caracterizează prin una sau mai multe dintre următoarele simptome: greață, vărsături, dureri abdominale și diaree. Vărsăturile sunt mai frecvente la copii, în timp ce majoritatea adulților dezvoltă diaree. Simptomele generale sunt comune incluzând cefaleea, febra, frisoanele și mialgiile. Scaunele caracteristice sunt moi și apoase, fără sânge, mucus sau leucocite. Leucocitele sunt normale în sângele periferic. Uneori, poate fi observată leucocitoza cu relativă limfopenie. Decesul este rar, iar când se produce, este consecința deshidratării severe la persoanele vulnerabile (de exemplu, vârstnici cu patologie asociată).

Imunitatea

Aproximativ 50% dintre persoanele infectate cu virusul Norwalk dezvoltă boala și imunitate pe termen scurt împotriva tulpinilor infectante. Imunitatea la virusul Norwalk pare să se coreleze invers cu nivelul anticorpilor; de exemplu, persoanele cu un nivel crescut de anticorpi preexistenți sunt mult mai susceptibile de a dezvolta boala. Această observație sugerează faptul că anumiți indivizi au o predispoziție genetică. Fenotipul specific de grupă sangvină ABO, Lewis și secretor pot influența susceptibilitatea la infecția cu norovirus.

Diagnostic

Clonarea și secvențierea genomului agentului Norwalk și al altor câtorva calicivirusuri umane au permis dezvoltarea evaluării pe baza reacției de polimerizare în lanț (PCR) pentru detecția virusului în scaun și în lichidul de vărsătură. Particulele virus-like produse prin exprimarea proteinelor capsidice într-un vector recombinant al baculovirusului au fost folosite pentru a dezvolta tehnica EIA (*enzyme immunoassays*/teste imunoenzimatice) pentru detecția virusului în scaun și răspunsul serologic la un antigen viral specific. Aceste tehnici de diagnostic noi sunt considerabil mai sensibile decât metodele de detecție anterioare, precum microscopia electronică imună și EIA bazate pe reactivi derivați umani. În orice caz, nu există un singur test care să detecteze toate calicivirusurile umane, datorită diversității genetice și antigenice deosebite. În completare, testele sunt disponibile în laboratoarele de cercetare, deși utilizarea lor în laboratoarele de sănătate publică pentru screeningul de

Scanned with OKEN Scanner

rutină este în creștere. Kiturile comerciale EIA, care sunt disponibile în câteva țări europene și în Japonia, dar nu încă în SUA, au sensibilitate redusă și sunt nefolositoare în practica clinică, dar utile în epidemiile de gastroenterită, când specimenele sunt testate și când este nevoie doar de câteva pozitivări pentru a identifica norovirusul ca etiologie a epidemiei.

TRATAMENT **Infecții cu Norwalk și alte calicivirusuri umane înrudite**

Boala este autolimitantă, terapia de rehidratare orală fiind în general suficientă. Dacă apare deshidratarea severă, este indicată rehidratarea i.v. . Nu sunt disponibile terapii antivirale specifice.

Profilaxie

Prevenirea epidemiilor are la bază măsuri specifice precum controlul contaminării alimentelor și a apei, excluderea persoanelor bolnave care manipulează hrana, reducerea transmiterii de la persoană la persoană printr-o igienă adecvată și dezinfectarea vărsăturilor contaminate. Rolul imunoprofilaxiei este incert, dată fiind lipsa de imunitate pe termen lung, dar se fac eforturi pentru determinarea unui vaccin împotriva norovirusului.

ROTAVIRUS

Agentul etiologic

Rotavirusul este membru al familiei Reoviridae. Genomul viral are 11 segmente de ARN dublu spiralat care este închis într-o capsidă cu trei straturi, neîncapsulată, icosahedrică, cu diametrul de 75 nm. Proteina virală 6 (VP6), proteină structurală majoră, este responsabilă de determinările comerciale și de determinarea specificității de grup a rotavirusurilor. Există 7 grupuri majore (de la A la G); boala umană este produsă mai ales de grupul A și mult mai puțin de grupurile B și C. Două capside externe proteice, VP7 (proteina G) și VP4 (proteina P) determină specificitate de serotip, induce formarea de anticorpi și formează baza pemtru clasificarea binară a rotavirusurilor (tipurile G și P). Genomul segmentat permite reașezarea genetică (schimbarea segmentelor genomului între virusuri) în timpul coinfectării – o proprietate ce poate juca un rol în evoluția virală și care a fost utilizată în dezvoltarea vaccinurilor recombinante animal-umane.

Epidemiologie

La nivel mondial, aproape toți copiii sunt infectați cu rotavirus până la vârsta de 3-5 ani. Infecțiile neonatale sunt frecvente, dar de obicei asimptomatice sau ușoare și se presupune că din cauza protecției oferite de anticorpii materni sau de alăptat. Primele infecții după vârsta de 3 luni sunt cel mai probabil simptomatice, iar incidența bolii este mai crescută la copiii între 4 și 23 de luni. Reinfecțiile sunt obișnuite, dar severitatea bolii scade cu fiecare nouă infecție. Infecțiile severe cu rotavirus sunt relativ neobișnuite în rândul copiilor mai mari și al adulților. În orice caz, rotavirusul poate determina boala în rândul părinților, îngrijitorilor copiilor infectați, la persoanele imunocompromise, la călători, la vârstnici și ar trebui cunoscută ca diagnostic diferențial la adulți. În zonele tropicale, boala apare tot anul, cu mai puține vârfuri ca în zonele temperate, în care infecția se produce mai ales în lunile de toamnă-iarnă. Înainte de introducerea vaccinării în Statele Unite, sezonul infecției începea în fiecare an în partea de sud-vest în timpul toamnei și la începutul iernii (din octombrie până în decembrie) și migra pe continent, cu un vârf în nord-est la sfârșitul iernii și primăvara (din martie până în mai). Acest pattern caracteristic nu a fost încă elucidat, dar un studiu recent arată o corelație între diferențele legate de rata nașterilor pentru fiecare stat în parte, ce ar putea influența rata acumulării unor copii susceptibili după fiecare sezon de rotavirus. După implementarea de rutină a vaccinării în SUA în 2006, debutul sezonului 2007-2008 și 2008-2009 a fost întârziat cu 11 săptămâni, respectiv 6 zile, iar durata a fost mai mică, 14 și, respectiv, 17 săptămâni, în comparație cu o medie de 26 de săptămâni în 2000-2006 (Fig. 31-2). Aceste modificări în modelul sezonier al activității rotavirale au fost însoțite de scăderea numărului detecțiilor la 64%, respectiv 60% în 2007-2008 și 2008-2009, recoltate într-o rețea națională de laboratoare-santinelă.

În cursul episoadelor de diaree asociată rotavirusului, acesta se afla în cantitate mare în scaun (10^7-10^{12}/g). Încărcătura virală detectată prin EIA scade într-o săptămână, dar poate persista > 30 de zile la persoanele imunodeprimate. Încărcătura virală poate fi determinantă pentru perioade mai lungi, utilizând tehnici moleculare sensibile, cum ar fi PCR. Virusul se transmite pe cale fecal-orală. Transmiterea prim secreții respiratorii, prin contact direct sau prin contaminarea suprafețelor înconjurătoare ar putea explica obținerea rapidă de anticorpi în primii 3 ani de viață.

La om, au fost identificate cel puțin 10 serotipuri G diferite din grupul A, dar doar 5 tipuri (G1-G4 și G9) sunt frecvente. Deși au fost identificate tulpini umane cu un grad înalt de omologie genetică cu cele animale, transmiterea de la animal la om pare să fie neobișnuită.

Rotavirusurile din grupul B sunt asociate cu câteva epidemii severe de gastroenterită la adulții din China din anul 1982 și au fost identificate și în India. Grupul C a fost asociat cu un grup mic de gastroenterite în rândul copiiilor în câteva țări din lume.

Patogeneză

Rotavirusul infectează și, în final, distruge enterocitele mature din epiteliul vilos al intestinului subțire proximal.

Scanned with OKEN Scanner

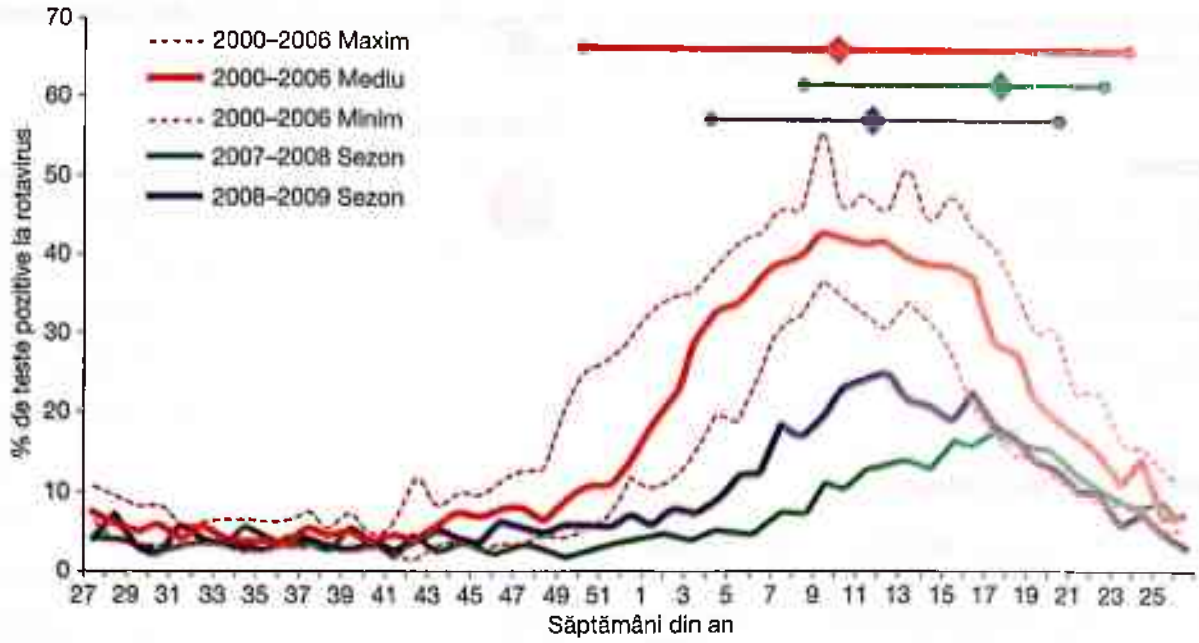


FIGURA 31-2

Procentul maxim sau minim al testelor pozitive pentru 2000-2006 se poate să fi apărut în timpul oricăruia din cele 6 sezoane. Debutul sezonului de rotavirus a fost definit ca primele două săptămâni consecutive în care procentul testelor pozitive pentru rotavirus din scaun a fost ≥ 10%, iar finalul sezonului a fost definit ca ultimele două săptămâni consecutive în care procentajul specimenelor pozitive a fost ≥ 10%. În dreapta sus, punctele unesc sezonul de rotavirus de la debut la final, iar romburile indică vârfurile săptămânale în fiecare perioadă. (Adaptat după Centers for Disease Control and Prevention: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 58:1146, 2009.)

Pierderea epiteliului vilos cu rol în absorbție, corelat cu proliferarea celulelor secretorii duce la diaree secretorie. Enzimele din marginea în perie, caracteristice celulelor diferențiate, sunt reduse, iar aceasta duce la acumularea dizaharidelor nemetabolizate și, în consecință, la diaree osmotică. Studii pe șoareci arată că o proteină virală nestructurală, NSP4, funcționează ca o enterotoxină și contribuie la diaree secretorie prin alterarea funcției celulelor epiteliale și a permeabilității. În consecință, rotavirusul poate declanșa secreția apoasă prin activarea sistemului nervos enteric din peretele intestinal. Studii recente au arătat că antigenemia și viremia sunt frecvente la copiii cu infecție acută rotavirală, deși nivelurile de antigen și ARN din ser sunt net mai scăzute decât cele din scaun.

Manifestări clinice

Spectrul clinic al infecției cu rotavirus merge de la infecție subclinică la gastroenterită severă, urmată de deshidratare gravă. După o perioadă de incubație de 1-3 zile, boala are un debut brusc, cu vărsături frecvente care preced debutul scaunelor diareice. O treime dintre pacienți pot avea temperatură > 39°C. Scaunele sunt în mod caracteristic moi și apoase și conțin inconstant eritrocite sau leucocite. În general, simptomele se remit în 3-7 zile.

Au fost descrise manifestări respiratorii și neurologice în rândul copiilor infectați cu rotavirus, dar nu au fost demonstrate asocieri cauzale. Mai mult, infecția cu rotavirus a fost asociată cu o varietate de manifestări clinice (de exemplu, sindromul de moarte subită la sugar, enterocolita necrozantă, invaginație, boala Kawasaki, diabet zaharat de tip 1), dar nu a fost demonstrată o relație de cauzalitate pentru niciunul dintre aceste sindroame.

Rotavirusul nu pare să fie un patogen oportunist major la copiii infectați cu HIV. La copiii sever imunodeprimați, rotavirusul poate determina diaree persistentă, cu o excreție virală prelungită și, în cazuri rare, cu diseminare sistemică. Persoanele imunosupresate după transplant medular sunt la risc pentru boala severă sau chiar deces după infecția cu rotavirus.

Imunitate

Protecția împotriva bolii rotavirale este corelată cu prezența anticorpilor secretori specifici de tip IgA la nivel intestinal și, prin extindere, în ser. Deoarece producția de anticorpi specifici IgA la nivelul suprafeței intestinale este pe termen scurt, protecția completă împotriva bolii este doar temporară. În orice caz, fiecare infecție și reinfecție oferă imunitate progresivă mai accentuată, deși boala severă este

Scanned with OKEN Scanner

mai frecventă la copiii mici aflați la prima și la a doua reinfectare. Memoria imunologică este importantă pentru atenuarea bolii în cadrul reinfectării.

Diagnostic

Boala cauzată de rotavirus este dificil de deosebit clinic de alte virusuri enterice. Deoarece cantități mari de virus sunt prezente în fecale, diagnosticul este ușor de confirmat printr-o gamă largă de teste EIA sau prin tehnici de detectare a ARN viral, ca electroforeza în gel, hibridizarea sau PCR.

TRATAMENT **Infecția cu rotavirus**

Gastroenterita cu rotavirus poate duce la deshidratare severă, de aceea tratamentul adecvat trebuie instituit rapid. Terapia standard de rehidratare orală este optimă la majoritatea copiilor care pot primi lichide p.o., dar rehidratarea intravenoasă poate fi necesară la pacienții deshidratați sever sau care nu pot tolera rehidratarea orală din cauza vărsăturilor. Rolul terapeutic al probioticelor, al subsalicilatului de bismut, al inhibitorilor de enkefalinază și al nitazoxanidei a fost evaluat în studii clinice, dar nu s-a demonstrat cu claritate. Antibioticele și agenții de inhibare a motilității ar trebui evitați. La copiii imunodeprimați, cu boală rotavirală cronică simptomatică, imunoglobulinele sau colostrul administrat oral pot duce la rezoluția simptomatologiei, dar nu au fost studiate foarte bine dozele și oportunitatea alegerii unuia dintre ele, decizia tratamentului fiind de obicei una empirică.

Profilaxie

Au fost depuse eforturi pentru a dezvolta un vaccin împotriva rotavirusului, deoarece – dat fiind proporția similară în țările în curs de dezvoltare și în cele industrializate – este evident faptul că îmbunătățirile în igienă și sanitație sunt puțin probabile să reducă incidența bolii. Primul vaccin licențiat în Statele Unite în 1998 a fost retras de pe piață după un an deoarece a fost asociat cu ocluzia intestinală.

În anul 2006, au fost raportate rezultate promițătoare privind eficacitatea și siguranța a două noi vaccinuri, obținute după trialuri clinice efectuate în America de Nord, Europa și America Latină. Ambele vaccinuri sunt acum recomandate în mod curent pentru imunizarea tuturor copiilor în SUA, iar folosirea lor a dus la scăderea rapidă a internărilor și a prezentărilor la camera de gardă. În Mexic, a fost documentată scăderea numărului de decese produse de diaree în rândul copiilor după introducerea vaccinării. Supravegherea după introducerea vaccinării nu a decelat vreun efect advers serios (inclusiv invaginația), deși un risc de mică intensitate nu poate fi exclus pe baza datelor disponibile.

Considerații globale

Rotavirusul este ubicuitar și infectează aproape toți copiii până la vârsta de 5 ani. În comparație cu țările industrializate, infecția în țările în curs de dezvoltare apare la o vârstă mai mică, e mai puțin dependentă de anotimp și mai frecvent cauzată de tulpini mai rar întâlnite. Mai mult, din cauza accesului suboptimal la rehidratare, rotavirusul este responsabil de decesul prin diaree la copiii din țările în curs de dezvoltare, cu mortalitatea cea mai mare în Africa subsahariană și sudul Asiei (Fig. 31-3).

Epidemiologia diferită a bolii și prevalența crescută a coinfecției cu alți patogeni enterici, a comorbidității și a malnutriției în țările în curs de dezvoltare pot afecta în sens negativ performanțele vaccinului oral, ca în cazul vaccinurilor orale împotriva poliomielitei, holerei și febrei tifoide. Evaluarea eficacității vaccinurilor împotriva rotavirusului în țările cu puține resurse din Africa și Asia a fost în mod special recomandată, iar aceste trialuri sunt deja completate. Așa cum era de așteptat, eficacitatea vaccinurilor a fost moderată (50-75%) comparativ cu țările industrializate. În orice caz, un vaccin moderat eficient ar putea avea beneficii substanțiale în zonele cu prevalență înaltă a bolii, drept urmare, în aprilie 2009, Organizația Mondială a Sănătății a recomandat utilizarea vaccinului în toate țările.

ALȚI AGENȚI VIRALI CE DETERMINĂ GASTROENTERITE

Adenovirusurile enterice de serotip 40 și 41 aparținând subgrupului F sunt virusuri de 70-80 nm, cu ADN dublu spiralat, ce cauzează 2-12% dintre episoadele diareice la copii. Spre deosebire de adenovirusurile care cauzează afecțiuni respiratorii, adenovirusurile sunt dificil de cultivat, dar pot fi detectate prin testare EIA.

Astrovirusurile sunt virusuri de 28-30 nm, cu o structură icosahedrală caracteristică, conținând ARN simplu spiralat. Cel puțin 7 serotipuri au fost identificate, dintre care serotipul 1 este cel mai frecvent. Astrovirusurile sunt patogeni în special pediatrici, fiind responsabile de 2-10% dintre cazurile de gastroenterite ușoare-moderate în rândul copiilor. Rolul etiologic al acestor agenți infecțioși va fi demonstrat prin accesibilitatea la teste imunologice și moleculare de detectare a virusului în scaun.

Torovirusurile sunt virusuri de 100-140 nm, încapsulate, ARN pozitive, recunoscute ca fiind responsabile de gastroenterite la cai (virusul Berne) și bovine (virusul Breda). Rolul lor de a declanșa boala la om este încă neclar, dar studii efectuate în Canada au demonstrat asocierea între excreția tocovirusurilor și două gastroenterite: nosocomială și necrozantă la nou-născut. Aceste asocieri necesită evaluare ulterioară.

Scanned with OKEN Scanner

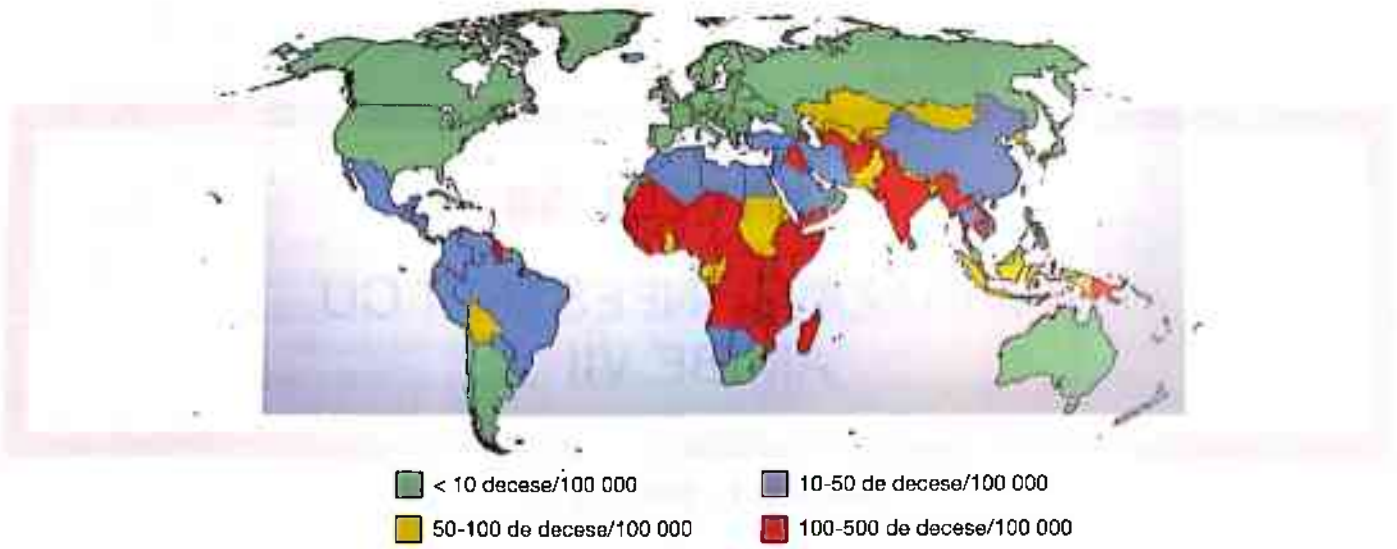


FIGURA 31-3
Ratele de mortalitate prin infecția cu rotavirus pe țări, la 100 000 de copii cu vârsta < 5 ani. (Reprodus cu permisiune din U.D Parashar et al: *J Infect Dis* 200:S9, 2009.)

Picobirnavirusurile sunt virusuri mici, bisegmentate, cu ARN dublu spiralat, care cauzează gastroenterită la mai multe animale. Rolul lor în infecția umană este neclar, dar câteva studii au arătat o asociere între picobirnavirusuri și gastroenterita la adulții infectați cu HIV.

Câteva alte virusuri (de exemplu, enterovirus, reovirus, pestivirus, parvovirus B) au fost identificate în materiile fecale ale persoanelor cu diaree, dar rolul lor etiologic în gastroenterite nu a fost demonstrat. Diareea a fost notată și ca manifestare a infecțiilor cu virusuri recunoscute că determină manifestări în special respiratorii: coronavirusul asociat sindromului respirator sever acut (SARS-CoV), virusul influenza A/H5N1 și actuala tulpină pandemică a virusului influenza A/H1N.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 32

AMIBIAZA ȘI INFESTAȚII CU AMIBE VII

Samuel L. Stanley, Jr.

DEFINIȚIE

Amibiaza este infestația cu protozoarul intestinal *Entamoeba histolytica* („amiba țesutului degradat"). Majoritatea infestațiilor sunt probabil asimptomatice, dar *E. histolytica* poate determina manifestări de la dizenterie la infestații extraintestinale, inclusiv abcese hepatice.

CICLUL DE VIAȚĂ ȘI TRANSMITERE

E. histolytica există în două stadii: forma chistică multinucleată (Fig. 33-1) și stadiul de trofozoiți mobili (Fig. 32-2). Infestația (în care omul este gazda naturală) este dobândită prin ingestia chisturilor din apa sau alimentele contaminate cu fecale sau, mai rar, prin contact sexual oral-anal. Chisturile rezistă acidității stomacului și elimină în intestinul subțire trofozoitul de 20-50 µm. Trofozoiții

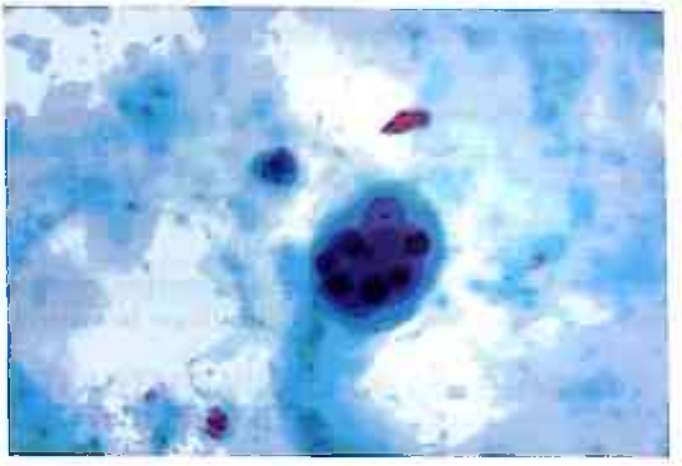


FIGURA 32-2
Trofozoitul de *E. histolytica* cu eritrocite ingerate. A se observa singurul nucleu cu nucleol. (Prin amabilitatea Centers for Disease Control and Prevention.)

FIGURA 32-1
Chistul de *Entamoeba*. Trei dintre cei patru nuclei sunt clar vizibili. (Prin amabilitatea dr. George Healy, Centers for Disease Control and Prevention.)

pot supraviețui în intestinul gros fără să producă boala și pot invada mucoasa intestinală, producând colita amibiană. În unele cazuri, trofozoiții de *E. histolytica* străbat mucoasa trecând în torentul sangvin și, prin circulația portală, ajung în ficat, producând abcese hepatice. Trofozoiții mobili pot fi eliminați în scaun – un element diagnostic important – dar sunt rapid distruși în aer sau de către secreția acidă gastrică, deci nu sunt infecțioși. Chisturile cu trofozoiți din intestinul gros sunt excretate în materiile fecale, continuând ciclul de viață.

EPIDEMIOLOGIE

Diagnosticele moleculare continuă să clarifice ceea ce odată era o imagine confuză asupra incidenței și prevalenței reale a infestației și bolii produse de *E. histolytica*. În majoritatea cărților de specialitate era notat că 10% din

Scanned with OKEN Scanner

populația globului este infestată. Știm acum că majoritatea persoanelor asimptomatice care elimină trofozoiți sau chisturi în materiile fecale sunt infestate cu specii neinvazive: *Entamoeba dispar* sau *Entamoeba moshkovskii*. *E. dispar* pare să nu producă boala, chiar și la persoanele extrem de imunodeprimate; mai mult, în prezent, sunt dovezi reduse că *E. moshkovskii* produce boala, deși studiile epidemiologice ale acestor specii sunt la debut. În opoziție, infestația cu *E. histolytica* produce boala, chiar dacă nu toți pacienții dezvoltă simptome. Rămâne neclar cât de frecvent dezvoltă simptome persoanele infestate; într-un singur studiu dintr-o zonă epidemică, doar 10% dintre persoanele infestate au dezvoltat simptome într-o perioada de urmărire de un an. O caracteristică remarcabilă a amibiazei este frecvența mai crescută la bărbați decât la femei, deși prevalența infestației nu pare să difere între sexe. Acest pattern este pronunțat în cazul abceselor hepatice, în care prevalența este de șapte ori mai mare la bărbați decât la femei. Explicația pentru această diferență rămâne necunoscută, dar a fost descrisă o eficiență mediată de complement în omorârea trofozoiților mai scăzută în serul bărbaților decât în cel al femeilor.

Infestația cu *E. histolytica* este mai frecventă în zonele cu deficite sanitare și unde șansele de contaminare a alimentelor și a apei cu fecale infectate este mai mare. Zonele endemice sunt: Mexic, India, regiunile tropicale din Africa, America de Sud și Centrală și Asia. Parazitul a fost prezent la 2,1% dintre indivizii cu diaree într-un lot mare din Bangladesh și la 1,4% dintre persoanele asimptomatice din grupul de control. În anul 2007, amibiaza a fost pe locul 6 în rândul celor mai comune boli din Mexic, cu o incidentață de 544 de cazuri la 100 000 de locuitori. În Statele Unite și în alte țări dezvoltate, boala este neobișnuită și descoperită aproape exclusiv la călători sau imigranți din zonele endemice. Rareori, apar focare la persoanele instituționalizate, iar infestația a fost mai frecvent descrisă la bărbații homosexuali; în orice caz, majoritatea cazurilor au fost asimptomatice și probabil reprezintă infestații cu *E. dispar*.

PATOGENEZĂ ȘI PATOLOGIE

Trofozoiții au un bagaj potent de adezine, proteinaze, proteine formatoare de pori și alte molecule efectoare care le permit să lizeze celulele și țesuturile, inducând necroză și apoptoză celulară și rezistând răspunsului imun înnăscut și adaptativ. Boala începe când trofozoiții aderă la celulele epiteliale mucoase colonice. Lezarea barierei colonice de mucină este observată în lamele de anatomie patologică realizate din colon afectat, dar nu este clar dacă lezarea este produsă de parazit, facilitând aderența la celulele mucoase, sau este o consecință a aderării, cu lezarea ulterioară a mucoasei. Aderența este mediată în principal de molecule de lectină de suprafață, capabile să lege resturi de galactoză și N-acetilgalactozamină. *E. histolytica* poate liza celulele gazdei prin contact, prin intermediul unei familii de peptide amfipatice, numite amoebapori în celulele țintă membranare. Necroza și apoptoza se produc după ce *E. histolytica* intră în contact cu celulele gazdă, iar debutul poate fi relaționat cu caracterele înnăscute ale celulelor țintă sau ale țesutului din jur. Pe parcursul bolii, un rol consistent și neechivoc îl joacă protrinaza amibiană numită cisteină. *E. histolytica* posedă o familie mare de cistein-proteinaze care sunt capabile să lizeze matricea extracelulară dintre celulele gazdă (prin detașarea celulelor și favorizarea invaziei) și prin clivarea moleculelor de apărare (incluzând componentele complementului și anticorpii). Studiile pe modele animale, incluzând șoareci chimerici cu xenografe intestinale umane, au arătat că prin inhibiția activității cistein-proteinazei, fie prin inhibare genică directă, fie chimică, boala scade semnificativ. Acești factori amibieni de virulență produc la nivelul colonului mici ulcerații cu margini ce conțin zone focale cu celule epiteliale, un răspuns inflamator modest și hemoragie mucoasă. În rest, mucoasa este normală, deși uneori se observă hiperemie difuză. Trofozoiții de *E. histolytica* pot invada lateral stratul submucos, creând clasicele ulcere în formă de „balon" care, la examinarea histopatologică, apar ca leziuni cu gât îngust, extinse în regiunea submucoasă, cu trofozoiți la marginea dintre țesutul necrozat și cel sănătos (**Fig. 32-3**). Ulcerele tind să se oprească la stratul muscular, iar leziunile în toată profunzimea sau perforația colonică sunt rare. Amibomul, o complicație rară a bolii intestinale, este o masă granulomatoasă ce proemineză în lumenul intestinal, cu un perete intestinal subțire, edemațiat și hemoragic, care poate produce fenomene obstructive.

La anumiți indivizi cu infestare colonică cu *E. histolytica*, trofozoiții invadează sistemul venos port și ajung la ficat, unde produc abcese amibiene. Trofozoiții trebuie să reziste lizei produse de complementul seric pentru a putea supraviețui în circulația sistemică. Abcesele hepatice au o caracteristică la examinarea histopatologică: sunt aproape circulare, cu un centru necrotic mare asemănător pastei de anșoa, înconjurat de un inel îngust cu câteva celule inflamatorii, fibroză și ocazional câțiva trofozoiți. Parenchimul hepatic adiacent este complet normal. Rezultatele pe modele animale sugerează că leziunile inițiale ar avea mai multe celule inflamatorii și că liza neutrofilelor de către trofozoiți poate contribui la distrucția tisulară. La modelele murine, apoptoza este un component major al morții hepatocitare și blocarea activității caspazei poate reduce semnificativ formarea abceselor hepatice, dar rămâne încă neclar dacă vreunul dintre factori este aplicabil bolii umane.

Rolul imunității ereditare și dobândite în prevenirea infestației sau în controlul bolii necesită clarificări suplimentare. Studiind copiii din zonele înalt endemice s-a sugerat că infestarea intestinală anterioară stimulează producerea de anticorpi intestinali IgA împotriva antigenelor amibiene, reducând astfel infestațiile ulterioare; această protecție este de scurtă durată. Din contră, în rândul persoanelor dintr-o zonă din Vietnam cu o prevalență crescută pentru abcese amibiene hepatice, un episod precedent de boală nu reduce

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 32-3
Ulcerație intestinală în formă de balon produsă de *E. histolytica* la pisică. (Prin amabilitatea dr. Mae Melvin, Centers for Disease Control and Prevention.)

riscul pentru infestarea ulterioară, în pofida prezenței anticorpilor în ser. Studiile pe animale sugerează că imunitatea mediată celular joacă un rol în apărarea gazdei, iar utilizarea de glucocorticoizi a fost asociată cu prognostic nefavorabil la pacienții cu colită amibiană. În orice caz, persoanele infectate cu HIV/SIDA nu par să prezinte risc crescut pentru infestația cu *E. histolytica*, și nu există dovezi că vor dezvolta boală mai severă decât gazdele imunocompetente.

SINDROAME CLINICE

Amibiaza intestinală

Majoritatea pacienților infestați cu specii de *Entamoeba* sunt asimptomatici, dar cei infestați cu *E. histolytica* pot dezvolta boala. Simptomele colitei apar în general la 2-6 săptămâni după ingestia formelor chistice ale parazitului. Diareea (clasic hem-pozitivă) și durerile în abdomenul inferior sunt cele mai comune simptome. Starea de rău și scăderea ponderală pot fi notate în evoluția bolii. Pot apărea scaune dizenteriforme severe, cu sânge și mucus, în număr de 10-12/zi, și numai 40% dintre bolnavi sunt febrili. Colita fulminantă, cu diaree și mai profuză, dureri abdominale severe (inclusiv semne peritoneale), febră și leucocitoză pronunțate sunt rare, afectând în mod disproporționat copiii mici, gravidele, persoanele în tratament cu glucocorticoizi și, posibil, alcoolicii și diabeticii. Poate fi prezent ileusul paralitic; perforația intestinală apare la > 75% dintre pacienții cu formă fulminantă. Mortalitatea în formele fulminante de colită atinge și 40% în unele studii. Complicațiile colitei amibiene includ megacolonul toxic (documentat la circa 0,5% dintre pacienții cu colită), cu dilatație intestinală severă și prezența aerului intramural, și amibomul, care se prezintă ca o masă abdominală ce poate fi confundată cu cancerul colonic.

Abcesul hepatic amibian

În urmă cu un secol, abcesul hepatic – cea mai frecventă manifestare extraintestinală a amibiazei – era de cele mai multe ori fatal; odată cu metodele rapide de diagnostic și tratamentul medical eficient, rata mortalității este acum de 1-3%. Boala debutează când trofozoiții de *E. hystolitica* penetrează mucoasa colonică, se deplasează prin circulația portală și ajung la ficat. Majoritatea persoanelor cu abcese hepatice nu au semne sau simptome de colită și mulți nu au trofozoiți în scaun. Excepție fac cei cu colită amibiană fulminantă, în care, de altfel, abcesele hepatice nu sunt neobișnuite. Boala poate debuta la luni sau ani după călătoria sau rezidența într-o zonă endemică; de aceea, un istoric de călătorie amănunțit este cheia spre diagnostic. Prezentarea clasică a abceselor hepatice este reprezentată de durere în hipocondrul drept, febră și sensibilitate la palparea ficatului. Evoluția este de obicei acută, cu simptome ce durează < 10 zile. Poate avea și evoluție cronică, cu pierdere în greutate și anorexie ca manifestări principale. Icterul este neobișnuit, dar frecvent apar raluri și matitate în baza pulmonară dreaptă (secundar colecției pleurale). Cele mai frecvente modificări de laborator sunt: leucocitoză (fără eozinofilie), fosfatază alcalină crescută, anemie ușoară, VSH crescut.

Alte complicații extraintestinale ale amibiazei

Pleurezia dreaptă și atelectazia sunt frecvente în cazurile de abcese hepatice și în general nu necesită tratament. Abcesele se rup prin diafragm la circa 10% dintre pacienți, producând amibiază pleuropulmonară. Simptomele sugestive sunt: tusea cu debut brusc, durerea de tip pleuritic, dificultăți în respirație. La unii pacienți, amibiaza pleuropulmonară este modul de prezentare a abcesului hepatic și poate fi confundată cu pneumonia bacteriană sau empiemul. O complicație gravă este dezvoltarea unei fistule hepatobronșice, pacientul eliminând prin tuse conținutul abcesului hepatic – spută maro în cantitate mare ce conține trofozoiți de *E. hystolitica*. La 1-3% dintre cazuri, abcesul hepatic se rupe în peritoneu, cu semne de peritonită și șoc. Și mai rar, abcesul se poate rupe în pericard; semnele și simptomele sunt cele întâlnite în pericardită (durere cardiacă, freamăt pericardic, dispnee, tahipnee sau tamponadă cardiacă), iar 30% dintre cazuri decedează. Abcesul cerebral complică < 0,1% dintre cazurile de abces hepatic și are debut acut cu cefalee, vărsături, convulsii și modificări ale statusului cerebral, fiind asociat cu o rată crescută a mortalității. Amibiaza cutanată (ce implică zonele anale și perineale), afectarea genitală (incluzând fistulele rectovaginale) și leziunile de tract urinar sunt rare, dar considerate complicații ale amibiazei.

TESTE DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul de colită amibiană era clasic pus pe demonstrarea trofozoiților sau a chisturilor de *E. hystolitica* în scaun sau în mucoasa colonică a pacienților cu diaree. Inabilitatea

Scanned with OKEN Scanner

diferențierii microscopice a *E. hystolitica* de alte specii de *Entamoeba*, ca *E. dispar* sau *E. moshkovskii*, a limitat eficacitatea ca unică metodă de diagnostic. Examinarea a trei probe de scaun a îmbunătățit sensibilitatea detecției speciilor de *Entamoeba*; prezența în scaun a trofozoiților ce conțin hematii este înalt sugestivă pentru infestația cu *E. histolytica*. În orice caz, din cauza faptului că trofozoiți ce conțin hematii nu se găsesc la majoritatea pacienților infestați, aplicabilitatea acestei descoperiri este limitată.

În ciuda acestor limitări, microsocopia, de multe ori asociată cu teste serologice, rămâne metoda standard de diagnostic în multe spitale și clinici din lume. Culturile din scaun se folosesc în scop de cercetare și nu sunt disponibile în general pentru uz clinic. Metoda PCR din probele de scaun este în prezent cea mai sensibilă și specifică metodă de identificare a infestației cu *E. hystolitica* și a devenit o importantă și valoroasă unealtă epidemiologică și de cercetare; probele pot detecta și *E. dispar*, și *E. moshkovskii*. Deși se fac eforturi semnificative pentru reducerea costurilor prin metoda PCR, aceasta nu este încă fezabilă pentru diagnosticul clinic în multe zone endemice. Testele comerciale disponibile ce utilizează metoda ELISA sau tehnici imunocromatografice de detectare a antigenelor de *Entamoeba* sunt mai ieftine și mai ușor de utilizat, fiind folosite din ce în ce mai frecvent. Unele kituri, cu avantaje remarcabile față de microscopie, par să aibă o mai mare sensibilitate în detectarea *E. hystolitica*. Din păcate, nu toate studiile clinice susțin această teorie, ridicându-se semne de întrebare asupra specificității acestor teste în zonele nonendemice, iar testele ELISA sunt mai puțin sensibile și specifice decât cele bazate pe PCR. În acest moment, în zonele endemice, cea mai bună alegere sunt testele de detecție a antigenelor tip ELISA ce identifică în mod specific *E. hystolitica* în fecale. În orice caz, rezultatele acestor teste diagnostice trebuie interpretate în context clinic, iar folosirea unui al doilea test de confirmare (de exemplu, microscopia și/sau serologia) este prudentă. În cazurile în care amibiaza este suspectată clinic la un pacient cu colită acută, dar cu scaune negative inițial, colonoscopia cu examinarea biopsiilor din mucoasă pentru trofozoiți poate fi utilă în diagnostic sau în identificarea altor boli, precum boala inflamatorie intestinală sau colita pseudomembranoasă.

Diagnosticul abcesului hepatic amibian se bazează pe detectarea (de obicei prin ecografie sau CT; **Fig. 32-4**) intrahepatică a uneia sau mai multor leziuni înlocuitoare de spațiu și pe un test serologic pozitiv pentru anticorpi anti-*E. hystolitica*. Așa cum s-a menționat anterior, debutul amibiazei poate fi la luni sau ani după călătoria sau rezidența într-o zonă endemică, deci un istoric al călătoriilor este obligatoriu când o persoană se prezintă cu un abces hepatic. Abcesele amibiene se descriu în mod clasic ca fiind unice, mari, localizate în lobul drept hepatic, dar tehnicile de imagistică mai sensibile au arătat că abcesele multiple sunt mult mai frecvente decât se credea anterior. Când un pacient prezintă o leziune înlocuitoare de spațiu la nivel hepatic, serologia amibiană pozitivă are sensibilitate înaltă (> 94%) și specificitate crescută (> 95%) pentru diagnosticul de abces amibian hepatic. Teste serologice fals negative au fost descrise când probele au fost obținute prea devreme în cursul formării abceselor (în 7–10 zile de la debut), dar la repetare s-au pozitivat.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al colitei amibiene include dizenteria bacteriană (de exemplu, infecția cu *Shigella* și *Campylobacter*), schistosomiaza, infecția cu *Balantidium coli*, colita pseudomembranoasă, boala inflamatorie intestinală, colita ischemică. Culturile din scaun pentru patogeni bacterieni, examinarea microscopică a scaunului, serologia amibiană, ajută la diferențierea colitei amibiene de alte entități. Amiboamele pot fi confundate cu carcinoamele colonice; câteva studii au descris situații în care amiboamele și abcesele hepatice amibiene asociate au fost considerate inițial cancer colonic și metastaze hepatice. Abcesele hepatice trebuie diferențiate de cele piogenice, chisturi echinococice, tumori primare sau metastaze hepatice. Este dificil de diferențiat abcesul piogenic de cel amibian doar pe considerente clinice, serologia fiind cheia în dianostic. Abcesele care se rup în pleură pot fi însoțite de tuse, spută productivă, dispnee, putând fi inițial considerate bronhopneumonie.

TRATAMENT **Amibiaza**

Compușii de nitroimidazol – tinidazol și metronidazol – sunt medicamentele folosite pentru tratamentul colitei amibiene și al abceselor hepatice (**Tabelul 32-1**).

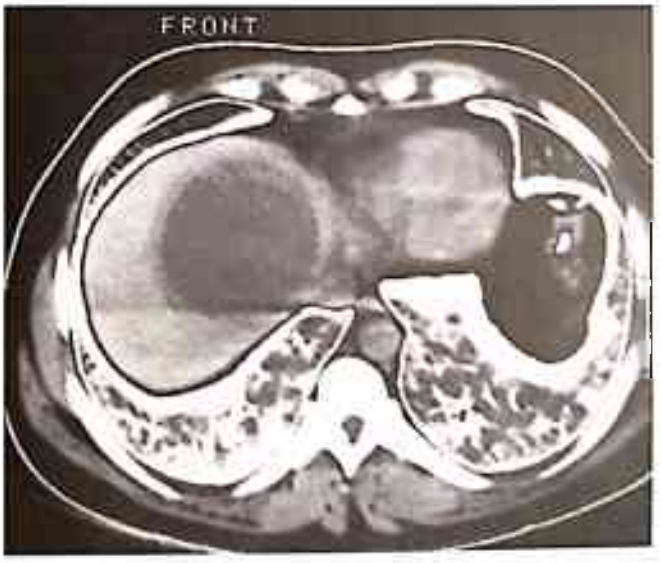


FIGURA 32-4
Abces amibian mare în lobul hepatic drept vizualizat la CT. (Prin amabilitatea dr. M. M. Reeder, International Registry of Tropical Imaging.)

Scanned with OKEN Scanner

Până în prezent, *E. hystolitica* este sensibilă la agenții folosiți în mod uzual – situație care simplifică tratamentul. Tinidazolul pare a fi mai bine tolerat și mai eficient decât metronidazolul pentru colita amibiană și abcesele hepatice. Metronidazolul este disponibil ca preparat parenteral pentru cei care nu pot lua medicamentul oral. Oricând este posibil, colita amibiană fulminantă este tratată conservator, chiar în prezența perforației, cu adăugarea antibioticelor pentru tratarea bacteriilor intestinale și drenaj percutanat pentru colecțiile lichidiene dacă este necesar.

În mod remarcabil, date fiind dimensiunile mari ale abceselor hepatice, tratamentul cu tinidazol sau metronidazol este folosit cu succes în aceleași doze ca pentru colită. Mai mult de 90% dintre pacienți răspund prin ameliorarea durerilor abdominale și a febrei în 72 de ore de la inițierea terapiei. Drenajul abceselor hepatice este rareori necesar; într-un studiu mai mare, timpul până la instalarea afebrilității sau perioada de spitalizare nu au fost semnificativ diferite pentru pacienții care au beneficiat de aspirație percutanată radioghidată a abceselor, împreună cu terapia medicamentoasă, față de cei care au primit doar medicație. Aspirația ar trebui păstrată la persoanele la care se suspectează abces piogenic sau suprainfecție bacteriană, dar diagnosticul este incert la pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu tinidazol sau metronidazol (de exemplu, cei care au febră persistentă sau dureri abdominale după 4 zile de tratament), la cei care au abcese mari în lobul stâng (din cauza riscului crescut de ruptură în pericard) și la cei cu abcese mari și evoluție fulminantă spre iminența de ruptură. Contrar, aspirația și/sau drenajul percutanat îmbunătățesc prognosticul pacienților cu amibiază pleuropulmonară și empiem (acolo unde abcesul hepatic s-a rupt în cavitatea pleurală), iar cateterul percutanat este absolut indicat în cazul pericarditei amibiene. Ruptura unui abces hepatic în pericard este în general tratată conservator, cu terapie medicamentoasă și drenaj prin cateter percutanat.

Nici metronidazolul și nici tinidazolul nu ating niveluri mari în lumenul intestinal; de aceea, pacienții cu colită amibiană sau abcese hepatice ar trebui să primească tratament cu un agent intestinal (paromomycină sau iodoquinol) pentru a fi siguri de eradicarea infecției (Tabel 32-1). Paromomycina este medicamentul de elecție. Persoanele asimptomatice cu infestație confirmată ar trebui tratate, din cauza riscului de a dezvolta în viitor colită sau abcese hepatice sau de a transmite boala altor persoane. În aceste cazuri, ar trebui utilizată paromomycina sau iodoquinolul în dozele arătate în tabel.

Nitazoxanida, un antiparazitar cu spectru larg, este eficientă împotriva trofozoiților de *E. hystolitica* atât în țesut, cât și în lumenul intestinal și poate deveni un medicament suplimentar la schema terapeutică. În orice caz, experiența clinică cu nitazoxanidă în tratamentul infestației cu *E. hystolitica* rămâne limitată în acest moment.

TABEL 32-1

DOZELE TERAPEUTICE RECOMANDATE LA MEDICAMENTELE ANTIAMIBIAZĂ

MEDICAMENT	DOZĂ	DURATĂ, ZILE
Colită amibiană sau abces hepatic amibian		
Tinidazol	2 g/zi p.o. cu alimente	3
Metronidazol	750 mg x3/zi p.o sau i.v.	5–10
Infestație luminală cu *Enteromoeba histolytica*		
Paromomycină	30 mg/kgcorp/zi p.o. în 3 doze divizate	5-10
Iodoquinol	650 mg p.o. x 3/zi	20

PROFILAXIE

Singura metodă de prevenire a infestației este evitarea ingestiei de apă sau alimente contaminate cu materii fecale umane. Cei care călătoresc în zonele endemice ar trebui să folosească aceleași măsuri utilizate în reducerea riscului de a contacta diareea călătorului. Tratamentul persoanelor asimptomatice care elimină chisturi de *E. hystolitica* poate reduce riscul de transmitere. Nu există dovezi ale profilaxiei eficiente și nu există vaccin.

INFESTAȚIA CU AMIBE LIBERE

În contrast cu trofozoiții de *E. hystolitica*, care pot supraviețui doar la oameni și la anumite primate, amibele libere din genul *Naegleria*, *Acanthamoeba* și *Balamuthia* trăiesc în ape puțin sărate sau dulci din întreaga lume (incluzând lacuri, piscine, aparate de aer condiționat și țevi de încălzire) și sunt agenți accidentali și oportuniști pentru îmbolnăvire.

INFESTAȚIA CU *NAEGLERIA*

Naegleria (amiba „care mănâncă creierul") este un agent ce cauzează meningoencefalita primară amibiană (PAM). Aproape întotdeauna fatală, dar rară, a fost raportata în 15 țări de pe toate continentele cu excepția Antarcticii; 35 de cazuri au fost raportate în Statele Unite între 1998 și 2009. *Naegleria* preferă apele dulci și calde, și cele mai multe cazuri s-au raportat la copii sănătoși, care au înotat în lacuri sau piscine cu două săptămâni înainte de apariția simptomelor. *Naegleria* pătrunde în sistemul nervos central prin apa inhalată pe nas, cu trofozoiții ce lezează mucoasa olfactivă invadând prin placa cribriformă, urcând via nervii olfactivi în creier. Primele manifestări sunt anosmie (de obicei percepută ca alterare a gustului), cefalee, febră, fotofobie, greață și vărsături. Se descrie paralizia de nervi cranieni, în special perechile III, IV și VI, iar

Scanned with OKEN Scanner

convulsiile, coma și decesul sunt rapid progresive în primele 7-10 zile de la debutul simptomelor. Examinarea histopatologică arată necroza hemoragică a țesutului cerebral (mai ales în bulbii olfactivi), semne de hipertensiune intracraniană, material necrotic purulent ce poate conține câteva amibe și leptomeningită importantă (Fig. 32-5).

Diagnosticul de PAM se bazează pe identificarea trofozoiților mobili de *Naegleria* în LCR. Analiza LCR seamănă cu cea din meningita bacteriană, fiind un lichid hipertensiv, cu glucorahie scăzută, proteinorahie importantă, număr crescut de polimorfonucleare – leucocite predominant crescute. PAM trebuie suspectată la orice pacient cu istoric sugestiv și meningoencefalită purulentă cu rezultat negativ la colorația Gram, nedetectarea de antigene, teste PCR negative pentru alți patogeni și culturi bacteriene negative. Din păcate, prognosticul pentru PAM este nefavorabil. Câțiva supraviețuitori au fost raportați, fiind tratați cu combinații în doze mari de amfotericină B și rifampicină.

FIGURA 32-5
***Naegleria* într-o secțiune de țesut cerebral uman** la un pacient cu meningoencefalită amibiană primară. (Prin amabilitatea dr. George Healy, Centers for Disease Control and Prevention.)

INFESTAȚIILE CU *ACANTHAMOEBA*

Speciile de *Acanthamoeba* sunt responsabile de două sindroame clinice majore: encefalita amibiană granulomatoasă și keratita. Encefalita granulomatoasă amibiană apare la persoanele debilitate, cu boli cronice, imunosupresate, sub chimio- sau glucocorticoterapie, boli limfoproliferative, lupus eritematos sistemic, SIDA. Se consideră ca *Acanthamoeba* ajunge în sistemul nervos central prin circulația sistemică, plecând de la locul primar al infecției reprezentat de cavitatea nazală, piele, sinusuri sau plămâni. Progresia infestației este nesemnificativă comparativ cu PAM. Encefalita amibiană granulomatoasă tinde să se prezinte ca leziuni înlocuitoare de spațiu. Simptomele obișnuite includ alterarea statusului mental, redoare de ceafă, cefalee și leziuni de focar incluzând hemipareza, ataxia, paralizia de nervi cranieni. Convulsiile și coma preced decesul de cele mai multe ori. Anatomopatologic, se descriu edem cerebral și multiple zone de necroză și hemoragie. Trofozoiții amibieni și chisturile sunt împrăștiate în tot țesutul și de obicei sunt situate în vecinătatea vaselor de sânge (Fig. 32-6). Celulele multinucleate gigantice formează granuloame, de unde și numele sindromului, dar sunt mai rare la pacienții sever imunodeprimați. Diagnosticul este stabilit de obicei prin detectarea trofozoiților sau a chisturilor de *Acanthamoeba* în probe de țesut biopsiate; un antiser marcat cu fluoresceină este disponibil de la CDC pentru a detecta *Acanthamoeba* în secțiunile microscopice. Trofozoiții și chisturile se identifică ocazional în LCR, dar probele de la majoritatea pacienților cu encefalită granulomatoasă au pleiocitoză ușoară cu predominanța limfocitelor, proteinorahie ușor crescută, glucorahie normală sau ușor scăzută, fără prezența amibelor. Rezultatele CT pot varia, cu leziuni hipodense ce imită infarctul la unii pacienți sau multiple leziuni confluente ce seamănă cu toxoplasmoza. Din păcate, nu există tratament care să își dovedească eficacitatea împotriva bolii și cei mai mulți pacienți decedează. Au fost descrise cazuri de supraviețuitori tratați cu doze mari de pentamidină, sulfadiazină, flucitozină, rifampicină și fluconazol.

Keratita cu *Acanthamoeba* este asociată cu leziuni corneene complicate prin expunerea la apă sau pământ la cei cu lentile de contact. Factorii de risc importanți sunt infecțiile asociate utilizării de lentile de contact, purtatul excesiv al acestora, igiena precară și dezinfecția necorespunzătoare, înotul cu lentile de contact, ultilizarea soluțiilor saline contaminate cu *Acanthamoeba*. Incidența keratitei variază de la 1,65-2,01 cazuri la un milion de utilizatori de lentile de contact în Statele Unite, la 17,53-19,5 cazuri la un milion de utilizatori în Marea Britanie. Fotofobia unilaterală, lăcrimatul excesiv, roșeața și senzația de corp străin sunt principalele semne și simptome; la unii utilizatori de lentile, boala este bilaterală. Keratita progresează rapid; abcesele, hipopionul, sclerita și perforația corneeană cu pierderea vederii se dezvoltă în câteva săptămâni. Boala poate fi diagnosticată

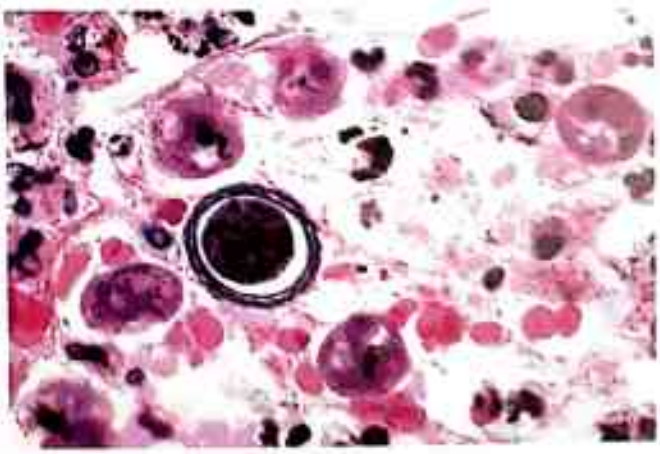


FIGURA 32-6
Chist de *Acanthamoeba* în țesutul cerebral la un pacient cu encefalită amibiană granulomatoasă. (Prin amabilitatea dr. George Healy, Centers for Disease Control and Prevention.)

Scanned with OKEN Scanner

prin identificarea formelor chistice poligonale în materialul corneean obținut prin biopsie sau scarificare, prin culturi din probele bioptice sau din lentilele de contact pe medii de agar însămânțate cu *Escherichia coli*, microscopie confocală și prin PCR. Diagnosticul diferențial include cauzele bacteriene, fungice, micobateriene și virale (mai ales herpetice). Terapia uzuală presupune administrarea topică a unui agent antiseptic cationic ca biguanida sau clorhexodona, cu sau fără un agent diamidinat. Persistența chisturilor complică tratamentul, de aceea se impune administrarea acestuia pe o perioadă lungă (6-12 luni). În cazurile severe, mai ales când vederea este amenințată sau deja diminuată, poate fi indicată keratoplastia penetrantă.

INFESTAȚIA CU *BALAMUTHIA*

Balamuthia mandrillaris este o amibă liberă care determină meningoencefalită atât la persoanele imunocompetente, cât și la cele imunodeprimate, mai ales la copii și bătrâni. Boala se prezintă la fel ca encefalita granulomatoasă cauzată de *Acanthamoeba*, și toate punctele atinse mai sus privind prezentarea clinică, histopatologia și lipsa unui tratament se aplică și infestației cu *Balamuthia*. Majoritatea cazurilor se diagnostichează postmortem; câteva cazuri identificate înainte de deces au fost determinate prin biopsii din țesut cerebral. Un antiser specific este disponibil la CDC pentru determinarea *B. mandrillaris* în cazurile suspecte.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 33

INFESTAȚIILE INTESTINALE CU PROTOZOARE ȘI TRICHOMONIAZA

Peter F. Weller

INFESTAȚIILE CU PROTOZOARE

GIARDIAZA

Giardia intestinalis (cunoscută și ca *G. lamblia* sau *G. duodenalis*) este un protozoar parazit care trăiește în intestinul subțire al omului și al altor mamifere. Giardiaza este una dintre cele mai comune boli parazitare atât în țările sărace, cât și în cele dezvoltate, producând boli intestinale și diaree endemică sau epidemică.

Ciclul de viață și epidemiologie

(Fig. 33-1) Infestația ce urmează ingestiei de chisturi din mediu, care se deschistează în intestinul subțire, duce la eliberarea trofozoiților flagelați (Fig. 33-2) care se multiplică prin fisiune binară. *Giardia* rămâne un patogen în intestinul subțire proximal și nu disemnează hematogen. Trofozoiții rămân liberi în lumen sau se atașează de epiteliul mucoasei printr-un disc ventral ce conține un mecanism de sucțiune. Când un trofozoit întâlnește condiții neprielnice, se transformă într-un chist distinct morfologic, stadiu în care se elimină de obicei în materiile fecale. Trofozoiții pot fi prezenți și pot fi chiar predominanți în scaunele moi sau apoase, dar chistul rezistent este cel care supraviețuiește în afara organismului și care este responsabil de transmitere. Chisturile nu rezistă la căldură, dezinfectante și nu supraviețuiesc nici în scaun, dar rămân viabile mai multe luni în apa rece proaspătă. Numărul de chisturi excretate variază larg, dar pot atinge și 10^7/gram de scaun.

Ingestia chiar și a 10 chisturi este suficientă pentru a produce infestația. Deoarece chisturile sunt infectante în momentul excreției, transmiterea de la persoană la persoană se produce în condiții de igienă precară. Giardiaza (simptomatică sau asimptomatică) este prevalentă în special în centrele de zi; transmiterea de la o persoană la alta se mai produce și în alte instituții cu igienă precară și în timpul

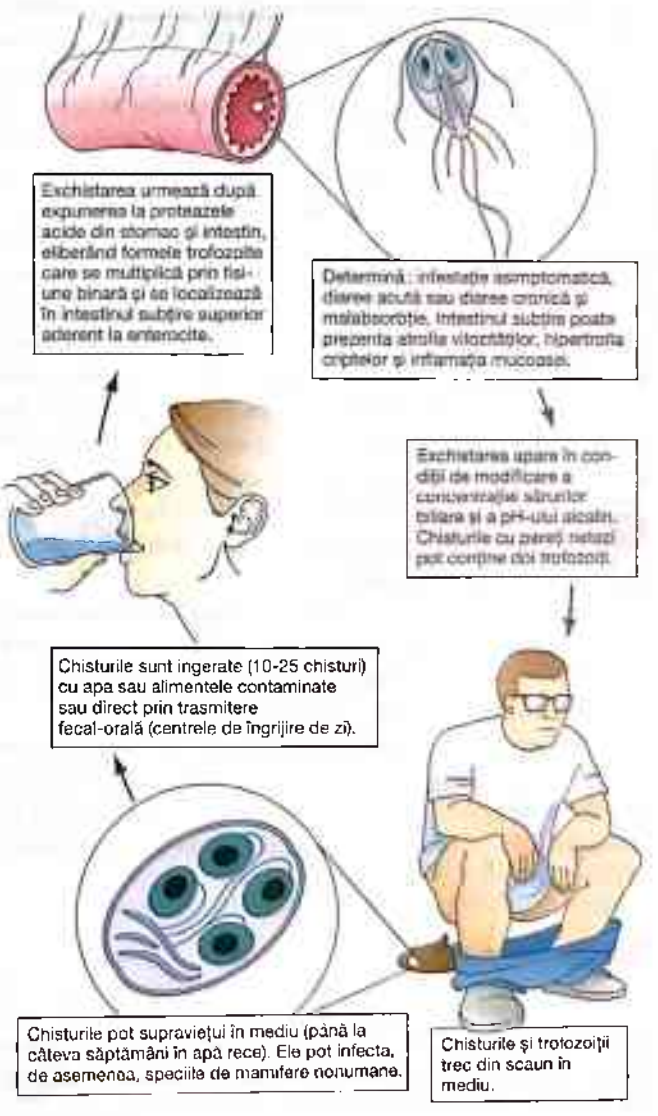


FIGURA 33-1
Ciclul de viață al *Giardiei*. (Reprodus după R.L. Guerrant et al: *Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, 2006, p. 987, cu permisiunea Elsevier Science.)

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 33-2
Trofozoiți flagelați, binucleați de *Giardia*.

contactului sexual anal-oral. Dacă alimentele sunt contaminate cu chisturi după ce au fost preparate, se poate dezvolta o toxiinfecție alimentară. Transmiterea prin apă este responsabilă pentru infestații episodice (de exemplu, în tabere și călătorii) și pentru majoritatea epidemiilor în zonele metropolitane. Apa provenită din izvoare montane și din rezervoarele mari poate fi contaminată cu materii fecale ce conțin chisturi de *Giardia*; sistemele de apă pot fi contaminate prin încrucișare de la conducte fisurate sau sparte. Creșterea riscului de infestație prin apă este cauzată de supraviețuirea prelungită a chisturilor în apă rece, rezistența acestora fiind distrusă prin clorinarea de rutină. Chisturile viabile pot fi eradicate prin filtrare sau fierbere. În Statele Unite, *Giardia* (ca și *Cryptosporidium*; vezi mai jos) este o cauză frecventă de epidemie de gastroenterită transmisă prin apă.

Giardia este în mod obișnuit întâlnită în țările în curs de dezvoltare și infestația poate fi dobândită de cei care călătoresc în acele zone.

Paraziții genotipici de *Giardia* întâlniți la om sunt similari la multe mamifere, incluzând castorii din rezervoarele implicate în epidemii. Importanța câinilor și a pisicilor ca surse de infestație pentru oameni este neclară.

Giardiaza, ca și criptosporidiaza, creează o importantă povară economică, din cauza costurilor ridicate pentru sistemele de filtrare a apei, a managementului epidemiilor în comunitățile mari și pentru evaluarea și tratamentul infecțiilor endemice.

Fiziopatologie

Nu se cunoaște de ce doar anumite persoane infestate, și nu toate, dezvoltă manifestări clinice, precum și mecanismele prin care *Giardia* produce alterări la nivelul intestinului subțire. Deși trofozoiții aderă la epiteliu, ei nu produc alterări invazive sau locale. Intoleranța la lactoză și, într-o mai mică măsură la adulți și copii, malasorbția severă sunt semne clinice ale pierderii enzimatice ale marginii în perie. În cele mai multe infestații, morfologia intestinului rămâne nealterată; totuși, în câteva cazuri (mai ales la cei cronic infestați, pacienții simptomatici), rezultatele histopatologice (incluzând atrofia vililor) și semnele clinice se aseamănă cu cele găsite în sprue tropical sau enteropatia glutenică. Patogeneza diareii în giardiază este necunoscută.

Istoria naturală a infestației cu *Giardia* variază. Infestația poate fi nesemnificativă, tranzitorie, recurentă sau cronică. Parazitul, la fel și factorii ce țin de gazdă, pot fi importanți în determinarea evoluției infestației și bolii. Răspunsul celular și umoral se dezvoltă în timpul infestației, dar rolul lor exact în controlul infecției și/sau al bolii este necunoscut. Deoarece pacienții cu hipogamaglobulinemie suferă infestații severe, prelungite, care răspund slab la tratament, răspunsul imun umoral pare să fie important. Susceptibilitatea crescută a copiilor sau a celor nou expuși față de cei cronici sugerează că există o imunitate parțială protectivă. *Giardia* izolată variază genotipic, biochimic și biologic, iar variațiile pot contribui la diferitele evoluții ale infestației.

Manifestări clinice

Manifestările giardiazei variază de la purtător asimptomatic la diaree fulminantă și malasorbție. Majoritatea persoanelor infectate sunt asimptomatice, dar în epidemii proporția cazurilor simptomatice poate fi mai mare. Simptomele se dezvoltă acut sau treptat. La persoanele cu giardiază acută, simptomele se dezvoltă după o perioadă de incubație de cel puțin 5-6 zile, în mod obișnuit în 1-3 săptămâni. Simptomele cuprind diaree, dureri abdominale, balonare, eructații, flatulență, greață și vărsături. Deși diareea este frecventă, pot predomina manifestările intestinale ca greață, vărsături, balonare și dureri abdominale. Durata giardiazei intestinale acute este în mod obișnuit > o săptămână, deși diareea se remite de cele mai multe ori. Persoanele cu giardiază cronică se pot prezenta cu sau fără un episod acut în antecedente. Diareea nu predomină, dar se descrie flatulența excesivă, scaunele moi, eructații sulfuroase și, în unele cazuri, pierdere în greutate. Simptomele pot fi continue sau episodice și pot persista ani. Unele persoane cu simptome relativ minore pe parcursul unor perioade lungi, recunosc disconfortul doar retrospectiv. Febra, prezența sângelui și/sau a mucusului în scaun și alte semne și simptome de colită sunt neobișnuite și sugerează un diagnostic diferențial sau o boală concomitentă. Simptomele tind să fie intermitente, dar recurente și treptat cronicizate, în contrast cu simptomele acute asociate cu multe infecții enterice bacteriene. Din cauza bolii mai puțin severe, pacienții ajung să ceară ajutor medical tardiv în evoluția bolii; totuși, boala poate fi severă, rezultând astfel malabsorbție, scădere ponderală, retard de creștere și deshidratare. Au fost descrise câteva manifestări extraintestinale, precum urticaria, uveita anterioară și artrita; este neclar dacă aceste manifestări sunt cauzate de giardiază sau de un proces concomitent.

Giardiaza poate fi severă la pacienții cu hipogamaglobulinemie și poate complica alte boli intestinale preexistente,

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 33-1

DIAGNOSTICUL INFESTAȚIILOR INTESTINALE CU PROTOZOARE

PARAZIT	SCAUN O+P[a]	COLORAȚIE FECALĂ RAPIDĂ PENTRU ACIDO-ALCOOLO REZISTENȚĂ	IMUNOTESTE CU ANTIGEN DIN SCAUN	ALTELE
Giardia	+		+	
Cryptosporidium	–	+	+	
Isospora	–	+		
Cyclospora	–	+		
Microsporidia	–			Coloraţii speciale fecale, biopsii tisulare

[a] O+P, ouă şi paraziţi.

de exemplu cele din fibroza chistică. Pacienții cu SIDA pot avea manifestări intestinale refractare la tratament.

Diagnostic

(Tabelul 33-1) Giardiaza este diagnosticată prin detectarea antigenelor parazitare în fecale sau prin identificarea în fecale sau în intestinul subțire a chisturilor sau a trofozoiților. Chisturile sunt ovale, cu dimensiuni de 8-12 μm x 7-10 μm și conțin patru nuclei. Trofozoiții au formă de pară, cu partea dorsală convexă, turtiți, cu doi nuclei și patru perechi de flageli (Fig. 33-2). Uneori, este greu de pus diagnosticul. Trebuie utilizată examinarea directă a scaunului proaspăt sau bine prezervat, la fel ca și metodele de concentrare. Deoarece excreția chisturilor este variabilă și poate fi uneori nedetectabilă, este necesară examinarea repetată a scaunului, a probelor din fluidul duodenal sau biopsia intestinului subțire. Testele pentru antigenele din scaun sunt la fel de sensibile și specifice ca examinările microscopice și sunt mai ușor de efectuat. Toate aceste metode pot da ocazional rezultate fals negative.

TRATAMENT Giardiaza

Rata de vindecare este > 90% cu metronidazol (250 mg de 3 ori pe zi pentru 5 zile). Tinidazolul (2 g p.o. doză unică) pare a fi mai eficient ca metronidazolul. Nitazoxanide (500 mg de 2 ori pe zi pentru 3 zile) este o alternativă pentru tratamentul giardiazei. Paromomycina, un aminoglicozid oral care nu este bine absorbit, poate fi administrat femeilor gravide simptomatice, deși informațiile privind eficacitatea eradicării infestației sunt limitate.

Aproape toți pacienții răspund la tratament, deși cei cu infestații cronice au avut o rezoluție întârziată a simptomelor după eradicarea *Giardiei*. Pentru majoritatea acestor pacienți, simptomele reziduale reflectă probabil regenerarea întârziată a enzimelor intestinale din marginea în perie. Infecția continuă trebuie documentată prin examinări ale scaunului înainte de repetarea tratamentului. Pacienții care rămân infestați după tratament repetat trebuie evaluați pentru reinfestare de la membrii familiei, contact personal apropiat, surse din mediu, cât și pentru hipogamaglobulinemie. În caz de eșec după multiple cure terapeutice, terapia prelungită cu metronidazol (750 mg de trei ori pe zi pentru 21 de zile) s-a dovedit eficientă.

Profilaxie

Deși giardiaza este extrem de infecțioasă, boala poate fi prevenită prin consumarea de alimente și apă necontaminate și printr-o igienă personală adecvată atunci când sunt îngrijiți copii infestați. Fierberea sau filtrarea apei potențial infestate previne infecția.

CRIPTOSPORIDIAZA

Parazitul coccidian *Cryptosporidium* determină o boală diareică autolimitantă la gazda umană imunocompetentă, dar poate fi severă la persoanele cu SIDA sau alte forme de imunodeficiență. Două specii de Cryptosporidium, *C. hominis* și *C. parvum*, determină majoritatea infestațiilor umane.

Ciclul de viață și epidemiologie

Speciile de *Cryptosporidium* sunt larg distribuite la nivel mondial. Criptosporidiaza se dobândește prin consumarea oochisturilor (50% doză infectantă; circa 132 oochisturi la indivizii nonimuni), care se deschistează și eliberează sporozoiți ce intră în celulele epiteliale intestinale și le infestează. Dezvoltarea ulterioară a parazitului implică cicluri sexuate și asexuate, care produc forme capabile să

Scanned with OKEN Scanner

infesteze alte celule epiteliale și generează oochisturi ce se elimină în scaun. Speciile de *Cryptosporidium* infestează și animale, iar *C. parvum* se transmite de la animalul infestat la om. Deoarece oochisturile sunt infectante în materiile fecale, transmiterea de la persoană la persoană are loc în centrele de îngrijire, la personalul medical. Transmiterea prin apă (în special *C. hominis*) este responsabilă pentru infestația persoanelor care călătoresc, fiind o sursă frecventă de epidemii. Oochisturile rezistă la clorinarea obișnuită. Și apa de la robinet, și apele din piscine sunt recunoscute ca surse crescute de infestație.

Fiziopatologie

Deși celulele intestinale epiteliale poartă cryptosporidii într-o vacuolă intracelulară, rămâne neclar mecanismul diareii secretorii. La biopsie nu se găsesc modificări patologice caracteristice. Distribuția infestației pornește de la locul principal, și anume intestinul subțire. *Cryptosporidia* se găsește în faringe, stomac, intestinul gros, iar la anumiți pacienți în tractul respirator. În special la pacienții cu SIDA, implicarea tractului biliar poate produce stenoză papilară, colangită sclerozantă sau colecistită.

Manifestări clinice

Infestațiile asimptomatice se produc atât la gazdele imunocompetente, cât și la cele imunocompromise. La persoanele imunocompetente, simptomele se dezvoltă după o incubație de aproximativ 7 zile și constau în principal din diaree fără sânge, uneori însoțită de dureri abdominale, greață, anorexie, febră și/sau scădere ponderală. La aceste gazde, boala se rezolvă în 1–2 săptămâni. La gazdele imunocompromise (mai ales la cei cu SIDA și CD4+ < 100/μL), diareea poate fi cronică, persistentă, profuză, cauzând depleție lichidiană și electrolitică semnificativă. Volumul scaunului variază de la 1 la 25 L/zi. Scăderea ponderală și durerea abdominală pot fi severe. Implicarea tractului biliar se poate manifesta ca durere în epigastru sau în cadranul abdominal superior drept.

Deoarece examinarea convențională a scaunului pentru ouă și paraziți nu detectează *Cryptosporidium*, sunt necesare teste specifice. Detectarea este crescută prin evaluarea scaunelor (obținute în mai multe zile) prin tehnici diferite, incluzând imunofluorescența directă și ELISA. Criptosporidiaza poate fi identificată prin microscopie directă sau electronică a probelor bioptice prelevate din intestinul subțire la nivelul suprafeței apicale a epiteliului intestinal și, mai rar, la nivelul intestinului gros.

TRATAMENT Criptosporidiaza

Nitazoxanide este aprobată de FDA în SUA pentru tratamentul criptosporidiazei și este disponibilă sub formă de tablete pentru adulți (500 mg de două ori pe zi pentru 3 zile) și sub formă de sirop pentru copii. La momentul actual, acest medicament nu și-a dovedit eficacitatea pentru tratarea pacienților infectați cu HIV, la care îmbunătățirea statusului imun în urma tratamentului antiretroviral poate duce la ameliorarea criptosporidiazei. Altfel, tratamentul include îngrijire suportivă cu perfuzii de înlocuire a pierderilor lichidiene și electrolitice și administrarea de agenți antidiareici. Obstrucția tractului biliar poate necesita papilotomie cu tub în T. Prevenția se referă la minimizarea expunerii la oochisturi infecțioase. Utilizarea filtrelor de apă submicron poate minimiza infestarea prin apă de la robinet.

IZOSPORIAZA

Parazitul coccidian *Isospora belli* produce boală intestinală. Infestația se produce prin ingerarea de oochisturi, după care parazitul invadează celulele intestinale epiteliale și urmează ambele cicluri de dezvoltare, sexual și asexual. Oochisturile excretate în scaun nu sunt imediat infecțioase, dar necesită maturație ulterioară.

Deși *I. belli* infestează multe animale, se cunosc puține lucruri despre epidemiologia sau prevalența parazitului la oameni. Pare să fie obișnuit în țările tropicale și subtropicale. Infestațiile acute debutează brusc cu febră, dureri abdominale, diaree apoasă, fără sânge, și pot dura săptămâni sau luni. La pacienții cu SIDA sau imunodeprimați din alte cauze, infestațiile nu sunt de obicei autolimitante, ci seamănă cu criptosporidiaza, cu diaree apoasă profuză, cronică. Eozinofilia, care nu apare la alte infestații enterice cu protozoare, poate fi detectată. Diagnosticul (Tabelul 33-1) se pune de obicei prin detectarea unui oochist mare (circa 25 μm) în scaun, prin colorație pentru acido-alcoolorezistență. Excreția oochisturilor poate fi de nivel scăzut și intermitentă; dacă examinările repetate ale scaunului sunt neevocatoare, analizarea probelor duodenale prin aspirare sau endoscopie digestivă (deseori cu examinarea prin microscopie electronică) fiind necesară.

TRATAMENT Izosporiaza

Trimetoprim-sulfametoxazolul (TMP-SMX, 160/800 mg de 4 ori pe zi, timp de 10 zile și pentru persoanele infectate cu HIV de 3 ori pe zi, timp de 3 săptămâni) este eficient. Pentru pacienții sensibili la sulfonamide, poate fi folosită pirimetamina (50-75 mg/zi). Recăderile pot apărea la pacienții cu SIDA și necesită terapie de întreținere cu TMP-SMX (160/800 mg de trei ori pe săptămână).

CICLOSPORIAZA

Cyclospora cayetanensis, cauză de boală diareică, este distribuită global: a fost raportată în Statele Unite, Asia, Africa, America Latină și Europa. Epidemiologia parazitului nu

Scanned with OKEN Scanner

a fost încă pe deplin definită, dar a fost descrisă transmiterea prin apă și alimente (busuioc și zmeură importate). Spectrul întreg al bolii atribuite *Cyclosporei* nu a fost descoperit. Unii pacienți pot avea infestație fără simptome, dar mulți au diaree, simptome asemănătoare răcelii, flatulență și balonare. Boala poate fi autolimitantă, poate apărea și dispărea, sau în multe cazuri poate implica diaree prelungită, anorexie, simptome gastrointestinale, cu fatigabilitate marcată și pierdere în greutate. Boala diareică poate persista > o lună. *Cyclospora* poate provoca boală diareică la pacienții infectați cu HIV.

Paraziții este detectabil în celulele epiteliale ale intestinului subțire și determină diaree secretorie de cauză necunoscută. Absența sângelui sau a leucocitelor în scaun arată că boala nu este cauzată de distrugerea mucoasei intestinului subțire. Diagnosticul (Tabelul 33-1) poate fi pus pe detectarea oochisturilor sferici de 8-10 µm în scaun, deși examinarea ouălor și a paraziților în scaun nu este suficientă. Examinări fecale specifice trebuie efectuate pentru detectarea oochisturilor, care sunt variabil rezistente la acid și fluorescente dacă sunt efectuate la microsocopia cu lumină ultravioletă. Ciclosporiaza trebuie avută în vedere la diagnosticul diferențial al diareii prelungite, cu sau fără istoric de călătorie în alte țări.

TRATAMENT Ciclosporiaza

Ciclosporiaza este tratată cu TMP-SMX (160/800 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile). Pacienții infectați cu HIV pot prezenta recăderi după un astfel de tratament și de aceea pot necesita tratament de menținere a supresiei de lungă perioadă.

MICROSPORIDIOZA

Microsporidia este un protozoar obligatoriu intracelular formator de spori, care infestează multe animale și provoacă boală la oameni, mai ales ca patogen oportunist în SIDA. Microsporidia este un membru al unui filum distinct, Microspora, care conține mai multe genuri și sute de specii. Diferitele microsporidii sunt diferențiate prin ciclul de viață, caracteristici ultrastructurale, taxonomie moleculară bazată pe ARN ribozomal. Ciclul de viață complex al microorganismului rezultă în producerea de spori infectanți (**Fig. 33-3**). În prezent, 8 genuri de microsporidii — *Encephalitozoon, Pleistophora, Nosema, Vittaforma, Trachipleistophora, Brachiola, Microsporidium* și *Enterocytozoon* — sunt recunoscute că produc boala la om. Deși unele microsporidii sunt probabil cauze prevalente de infestații autolimitate sau asimptomatice la pacienții imunocompetenți, se cunosc puține lucruri despre cum se produce infestația cu microsporidii.

Microsporidioza este obișnuită la pacienții cu SIDA, mai rară la pacienții cu alte imunodeficiențe și foarte rară la gazdele imunocompetente. La pacienții cu SIDA, infestațiile intestinale cu *Enterocytozoon bieneusi* și *Encephalitozoon* (numită în trecut *Septata*) *intestinalis* contribuie la diaree cronică și inaniție; aceste infestații apar la 10-40% dintre pacienții cu diaree cronică. Ambele microorganisme au fost găsite în tractul biliar al pacienților cu colecistită. *E. intestinalis* poate disemina și poate cauza febră, diaree, sinuzită, colangită, bronșiolită. La pacienții cu SIDA, *Encephalitozoon hellem* determină keratoconjunctivită superficială și sinuzită, infecție de tract respirator, infecție diseminată. *Pleistophora* determină miozită. *Nosema, Vittaforma* și *Microsporidium* determină keratită stromală asociată cu traumă la pacienții imunocompetenți.

Microsporidia este un organism mic, Gram-pozitiv, cu spori maturi ce măsoară 0,5-2 µm x 1-4 µm. Diagnosticul infestației necesită microscopie electronică, deși sporii intracelulari pot fi vizualizați prin iluminare la microscop, utilizând colorații cu hematoxilin-eozină, Giemsa sau Gram. Pentru diagnosticul microsporidiazei intestinale, marcarea tricrom modificată sau cromotrop 2R și Uvitex 2B sau calcofluor fosforescent evidențiază spori în probele din aspiratul duodenal sau din fecale. Terapiile definitive pentru infestațiile cu microsporidii rămân să fie stabilite. Pentru keratoconjunctivita superficială cauzată de *E. hellem*, terapia topică cu suspensie de fumagillin pare să fie eficientă. Pentru infestațiile enterice cu *E. bieneusi* și *E. intestinalis* la pacienții infectați cu HIV, terapia cu albendazol poate fi eficientă.

ALTE PROTOZOARE INTESTINALE

Balantidiaza

Balantidium coli este un protozoar ciliat care produce un spectru larg de boli intestinale, analog amibiazei. Paraziții este larg răspândit pe glob. Deoarece infestează porcii, cazuri mai frecvente au fost întâlnite la oamenii care cresc aceste animale. Chisturile infectante pot fi transmise de la persoană la persoană prin apă, dar multe cazuri sunt produse de ingestia chisturilor provenite din fecalele porcilor, în timpul tranșării, al utilizării fecalelor ca îngrășământ sau prin contaminarea surselor de apă.

Chisturile ingerate eliberează trofozoiți, care se multiplică în intestinul gros. Mulți pacienți rămân asimptomatici, dar unii au diaree intermitentă persistentă, iar câțiva au dezvoltat dizenterie fulminantă. La pacienții simptomatici, patologia intestinului gros este similară cu cea din amibiază, cu invazie mucoasă de diferite grade, necroză focală și ulcerații. Balantidiaza, spre deosebire de amibiază, nu disemineză hematogen la alte organe. Diagnosticul se face prin detectarea în scaun sau prin biopsie intestinală a stadiului de trofozoit. Tetraciclina (500 mg de 4 ori pe zi pentru 10 zile) este un agent terapeutic eficient.

Infestația cu Blastocistis hominis

B. hominis, considerat de unii un protozoar capabil să determine afectare intestinală, rămâne un microorganism

Scanned with OKEN Scanner

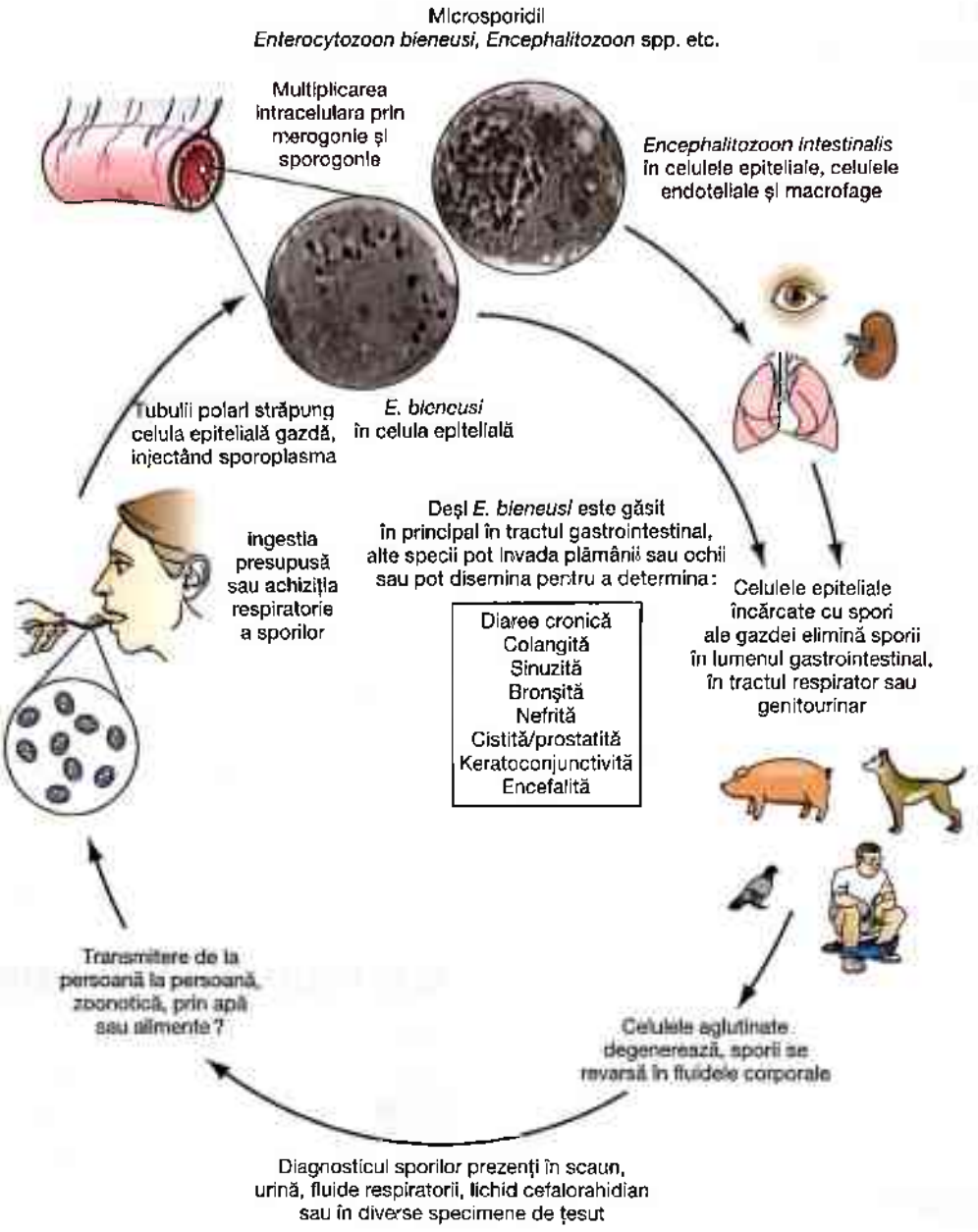


FIGURA 33-3
Ciclul de viata al microsporidiei. (Reprodus după R.L. Guerrant et al: *Tropical Infecțious Disease: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, 2006, p 1128, cu permisiunea Elsevier Science.)

cu patogenitate necunoscută. Unii pacienți sunt asimptomatici, în timp ce alții prezintă diaree și simptome intestinale asociate. Evaluări amănunțite pot descoperi alte cauze potențiale bacteriene, virale sau protozoare la unii, dar nu la toți pacienții simptomatici. Deoarece patogenitatea acestui protozoar este necunoscută și terapia este nespecifică sau neuniform eficientă, pacienții cu simptome intestinale ar trebui evaluați complet pentru alte cauze infecțioase de diaree. Dacă simptomele diareice asociate cu *Blastocystis* sunt predominante, poate fi folosit metronidazolul (750 mg de trei ori pe zi, 10 zile) sau TMP-SMX (160 mg/800 mg de două ori pe zi pentru 7 zile).

Infestația cu Dientamoeba fragilis

D. fragilis este unic printre protozoarele intestinale pentru că are stadiul de trofozoit, dar nu și de chist. Nu este cunoscut cum reușesc trofozoiții să supraviețuiască pentru a transmite infestația. Când simptomele apar la pacienții infestați, acestea sunt în general ușoare și includ diaree intermitentă, dureri abdominale și anorexie. Diagnosticul se face prin detectarea trofozoiților în scaun. Rezultatele sunt de încredere dacă examinarea probelor se face imediat după recoltarea scaunului. Cum excreția fecală variază, examinarea câtorva probe obținute în zile diferite crește rata de detecție. Iodoquinol (650 mg de trei ori pe zi pentru 20 de

Scanned with OKEN Scanner

zile), paromomycina (25-35 mg/kg/zi în 3 doze pentru 7 zile), metronidazol (500-750 mg de 3 ori pe zi pentru 10 zile) sau tetracicilina (500 mg de 4 ori pe și pentru 10 zile) se pot folosi ca tratament.

TRICHOMONIAZA

Specii diferite ale acestui protozoar pot fi găsite în cavitatea bucală (asociate cu periodontita) și ocazional în tractul gastrointestinal. *Trichomonas vaginalis* – unul dintre cei mai prevalenți paraziți protozoari din Statele Unite – este un patogen al tractului gastrointestinal și o cauză majoră de vaginită simptomatică.

Ciclul de viață și epidemiologie

T. vaginalis are formă de pară, este mobil, activ și măsoară aproximativ 10 x 7 μm, se replică prin fisiune binară, populând tractul genital inferior al femeilor și uretra și prostata bărbaților. În Statele Unite, este responsabil pentru trei milioane de infestații pe an la femei. Deși microorganismul poate supraviețui câteva ore în mediul umed și se poate trasmite prin contact direct, transmiterea prin contact sexual se produce în toate cazurile. Prevalența este crescută la persoanele cu parteneri sexuali multipli și la cele cu alte infecții transmise prin contact sexual.

Manifestări clinice

Mulți bărbați infestați cu *T. vaginalis* sunt asimptomatici, deși unii dezvoltă uretrită și câțiva au epididimită sau prostatită. Femeile însă, după o incubație de 5-28 de zile, sunt simptomatice și prezintă secreție vaginală urât mirositoare (de obicei, de culoare galbenă), eritem vulvar și prurit, disurie sau micțiuni frecvente (la 30-50% dintre pacienți) și dispareunie. Aceste manifestări nu deosebesc trichomoniaza de alte tipuri de vaginite infecțioase.

Diagnostic

Detectarea parazitului prin examinarea microscopică a secrețiilor vaginale sau prostatice a reprezentat cel mai convențional mod de diagnosticare. Deși această abordare oferă un diagnostic imediat, sensibilitatea sa este de doar 50-60% la evaluarea de rutină a secrețiilor vaginale. Detectarea anticorpilor prin imunofluorescență directă este mai sensibilă (70-90%) decât examinarea microscopică. *T. vaginalis* poate fi detectat în uretră atât la femei, cât și la bărbați (după masaj prostatic). Cultivarea parazitului reprezintă cea mai sensibilă metodă de detecție, deși nu este întâlnită peste tot, iar detectarea parazitului durează 3-7 zile.

TRATAMENT Trichomoniaza

Metronidazolul, administrat în doză unică de 2 g sau 500 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile, s-a dovedit eficient. Tinidazolul (doză unică de 2 g) este de asemenea eficient. Toți partenerii sexuali trebuie tratați pentru a preveni reinfectarea, în special la bărbații asimptomatici. La pacienții cu uretrită simptomatică persistentă după tratament pentru uretrită nongonococică, terapia cu metronidazol ar trebui avută în vedere pentru o posibilă trichomoniază. Alternative la metronidazol în timpul sarcinii nu sunt încă disponibile, deși utilizarea supozitoarelor cu clotrimazol 100 mg în timpul nopții pentru 2 săptămâni poate trata anumite infecții. Reinfestarea se produce frecvent aparent ca eșec al tratamentului, deși au fost întâlnite tulpini cu rezistență crescută la metronidazol. Tratamentul acestor infestații rezistente cu doze orale crescute, administrare parenterală sau orală și vaginală cu metronidazol sau tinidazol s-a dovedit a fi eficient.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 34

INFESTAȚIILE INTESTINALE CU NEMATODE

Peter F. Weller ■ Thomas B. Nutman

Mai mult de un miliard de persoane din întreaga lume sunt infestate cu una sau mai multe specii de nematode intestinale. **Tabelul 34-1** rezumă caracteristicile biologice și clinice ale infestațiilor cauzate de principalele nematode parazitare intestinale. Acești paraziți sunt foarte frecvenți în regiunile cu salubritate precară, în special în țările cu resurse scăzute din zonele tropicale și subtropicale, dar au fost, de asemenea, întâlniți cu frecvență crescută la imigranți și refugiați în țările dezvoltate. Deși infestațiile cu nematode nu sunt, de obicei, fatale, ele contribuie la malnutriție și la diminuarea capacității de muncă. Este interesant că aceste infestații helmintice pot proteja unele persoane de bolile alergice. Oamenii pot uneori fi infestați cu nematode care de obicei infestează animalele; aceste infecții zoonotice produc boli cum ar fi trichostrongiliaza, anisakioza, capilariaza și angiostrongiliaza abdominală.

Nematodele intestinale sunt viermi rotunzi; ei variază în lungime de la 1 mm la mai mulți centimetri la maturitate (Tabelul 34-1). Ciclurile lor de viață sunt complexe și extrem de variate; unele specii, inclusiv *Strongyloides stercoralis* și *Enterobius vermicularis*, pot fi transmise direct de la persoană la persoană, în timp ce altele, cum ar fi *Ascaris lumbricoides, Necator americanus* și *Ancylostoma duodenale* necesită o fază de sol pentru dezvoltare. Deoarece cei mai mulți paraziți helminți nu se autoreplică, achiziționarea unei încărcături mari de viermi adulți necesită expunere repetată la parazit în faza sa infecțioasă, de larvă sau ou. Prin urmare, boala clinică, spre deosebire de infestația asimptomatică, se dezvoltă în general numai cu o ședere prelungită într-o zonă endemică și este de obicei legată de intensitatea infestației. La persoanele cu o nutriție deficitară, infestațiile helmintice intestinale pot afecta creșterea și dezvoltarea. Eozinofilia și nivelurile serice crescute de IgE sunt caracteristice multor infestații helmintice și, când sunt inexplicabile, ar trebui să determine o căutare pentru helminții intestinali. Imunitatea protectoare semnificativă la nematodele intestinale pare că nu se dezvoltă la oameni, deși mecanismele de evitare imună a parazitului și răspunsul imun al gazdei la aceste infestații nu au fost elucidate în detaliu.

ASCARIDIOZA

A. lumbricoides este cel mai mare parazit intestinal nematod al oamenilor, ajungând la 40 de cm în lungime. Cei mai mulți indivizi infestați au o încărcătură scăzută vermiculară și sunt asimptomatici. Boala clinică apare prin migrarea larvară în plămâni sau din cauza efectelor viermilor adulți la nivelul intestinelor.

Ciclul de viață

Viermii adulți trăiesc în lumenul intestinului subțire. Viermii maturi *Ascaris* de sex feminin sunt extrem de fecunzi, fiecare producând până la 240 000 de ouă pe zi, care trec în materiile fecale. Ouăle de ascarizi, care sunt extrem de rezistente la factorii de mediu, devin infectante după câteva săptămâni de maturare în sol și pot rămâne infectante ani de zile. După ce ouăle sunt înghițite, larvele ieșite din ouă în intestin invadează mucoasa, migrează prin circulație la plămâni, pătrund în alveole, urcă în arborele bronșic și revin, prin înghițire, în intestinul subțire, unde se dezvoltă în viermi adulți. Perioada dintre infestația inițială și producția de ouă este de 2-3 luni. Viermii adulți trăiesc 1-2 ani.

Epidemiologie

Ascaris este răspândit pe scară largă în regiunile tropicale și subtropicale, precum și în alte zone umede, incluzând mediul rural din sud-estul Statelor Unite. Transmiterea apare, de obicei, fie prin fecalele contaminate de la nivelul solului, fie prin lipsa facilităților sanitare sau prin utilizarea de fecale umane ca îngrășământ. Cu predilecția lor

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 34-1

PRINCIPALELE NEMATODE PARAZITARE INTESTINALE UMANE

CARACTERISTICI	NEMATODE PARAZITARE				
	ASCARIS LUMBRICOIDES (LIMBRICII)	NECATOR AMERICANUS, ANCYLOSTOMA DUODENALE (VIERMELE CÂRLIG)	STRONGYLOIDES STERCORALIS	TRICHURIS TRICHIURA (VIERMELE BICI)	ENTEROBIUS VERMICULARIS (OXIURI)
Prevalența globală la oameni (milioane)	807	576	100	604	209
Zone endemice	Mondial	Regiuni calde, umede	Regiuni calde, umede	Mondial	Mondial
Stadiul infectant	Ou	Larva filariformă	Larva filariformă	Ou	Ou
Calea de infecție	Orală	Percutanată	Percutanată sau autoinfestație	Oral	Oral
Localizarea gastrointestinală a viermilor	Lumen jejunal	Mucoasa jejunală	Mucoasa intestinului subțire	Mucoasa cecului, a colonului	Cec, apendice
Dimensiunile viermelui adult	15-40 cm	7-12 mm	2 mm	30-50 mm	8-13 mm (femela)
Pasaj pulmonar al larvei	Da	Da	Da	Nu	Nu
Perioada de incubație[a] (zile)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Longevitate	1 an	*N. americanus*: 2-5 ani *A. duodenale*: 6–8 ani	Decade (din cauza autoinfestației)	5 ani	2 luni
Fecunditate (ouă/zile/vierme)	240 000	*N. americanus*: 4 000-10 000 *A. duodenale*: 10 000-25 000	5 000-10 000	3 000-7 000	2 000
Simptome principale	Rareori, ocluzie gastrointestinală sau biliară	Anemie cu deficit de fier în infestațiile grave	Simptome gastrointestinale, malabsorbție sau sepspis în infestațiile foarte grave	Simptome gastrointestinale, anemie	Prurit perianal
Etapa de diagnostic	Ouă în scaun	Ouă în scaunul prospăt, larve în scaunul vechi	Larve în scaun sau în aspiratul duodenal; spută în infestațiile grave	Ouă în scaun	Ouă pe pielea perianală pe banda de acetat de celuloză
Tratament	Mebendazol Albendazol Pirantel pamoat Ivermectin Nitazoxanid	Mebendazol Pirantel pamoat Albendazol	1. Ivermectin 2. Albendazol	Mebendazol Albendazol Ivermectin	Mebendazol Pirantel pamoat Albendazol

[a] Timpul de la infestație la producția de ouă de către viermii-femelă maturi.

pentru transportul fecal de la mână la gură, copiii tineri sunt cei mai afectați. Infestația din afara zonelor endemice, deși mai puțin frecventă, poate apărea atunci când ouăle de pe legumele transportate sunt ingerate.

Caracteristici clinice

În timpul fazei pulmonare a migrației larvare, la aproximativ 9-12 zile după ingerarea oului, pacienții pot dezvolta o tuse iritativă neproductivă și un disconfort substernal cu caracter de arsură care este agravat de tuse sau de inspirația profundă. Dispneea și sputa cu tentă sângerie sunt mai rare. De obicei, apare febră. Eozinofilia se dezvoltă în timpul acestei faze simptomatice și dispare încet în timpul următoarelor săptămâni. Radiografiile pulmonare pot evidenția pneumonia eozinofilică (sindromul Löffler), cu infiltrate rotunjite cu dimensiuni de câțiva milimetri până la câțiva centimetri. Aceste infiltrate pot fi trecătoare și intermitente, ele dispărând după câteva săptămâni. În cazul în care există transmitere sezonieră a parazitului, pneumonia de sezon cu

Scanned with OKEN Scanner

eozinofilie poate apărea la gazdele infestate și sensibilizate anterior.

În infecțiile stabilite, viermii adulți din intestinul subțire, nu determină de obicei niciun simptom. În infecțiile grave, în special la copii, un bolus mare de viermi încâlciți poate provoca dureri și ocluzia intestinului subțire, uneori complicată de perforare, invaginație sau volvulus. Viermii singuri pot provoca boala atunci când migrează în zone aberante. Un vierme mare poate intra și astupa arborele biliar, cauzând colică biliară, colecistită, colangită, pancreatită sau (mai rar) abcese intrahepatice. Migrarea unui vierme adult spre esofag poate provoca tuse și expulzarea orală a viermelui. În zonele foarte endemice, ascaridioza intestinală și biliară poate concura cu apendicita acută și litiaza biliară drept cauză a abdomenului acut chirurgical.

Examene de laborator

Cele mai multe cazuri de ascaridioză pot fi diagnosticate prin identificarea microscopică a ouălor caracteristice de *Ascaris* (65 de 45 μm) în probele de fecale. Ocazional, pacienții prezintă, după pasaj, un vierme adult identificabil prin dimensiunea mare și suprafața netedă crem colorată în scaun, gură sau nas. În faza de migrație pulmonară timpurie, atunci când apare pneumonia eozinofilică, larvele pot fi găsite în spută sau în aspiratul gastric înainte ca ouăle diagnostice să apară în scaun. Eozinofilia, care este evidentă în această etapă timpurie, scade, de obicei, la niveluri minime în timpul infestației stabilite. Viermii adulți pot fi vizualizați, ocazional, prin studii de contrast ale tractului gastrointestinal. O radiografie abdominală simplă poate dezvălui mase de viermi în anse umplute cu gaz la pacienții cu obstrucție intestinală. Viermii pancreatico-biliari pot fi detectați prin ecografie și colangiopancreatografie retrogradă endoscopică; această ultimă metodă a fost de asemenea folosită pentru a extrage viermii *Ascaris* biliari.

TRATAMENT **Ascaridioză**

Ascaridioza ar trebui să fie întotdeauna tratată pentru a preveni potențialele complicații grave. Albendazol (400 mg doză unică), mebendazol (100 g de două ori pe zi, timp de 3 zile sau 500 mg doză unică) sau ivermectin (150-200 mg/kgcorp în doză unică) sunt eficiente. Aceste medicamente sunt contraindicate totuși în timpul sarcinii. Pirantel pamoat (11 mg/kgcorp în doză unică, maximum 1 g) este sigur în timpul sarcinii. Nitazoxanid (7,5 mg/kgcorp în doză unică, maximum 500 mg) a fost de asemenea utilizat în ascaridioză. Diareea ușoară și durerile abdominale sunt efecte secundare mai puțin frecvente la acești agenți. Ocluzia intestinală parțială ar trebui să fie gestionată cu aspirație nazogastrică, administrarea de lichide i.v. și instilarea de piperazină prin tubul nazogastric, dar obstrucția completă și complicațiile sale severe necesită intervenție chirurgicală imediată.

ANCYLOSTOMA

Două specii de anchilostome (*A. duodenale* și *N. americanus*) sunt responsabile pentru infestațiile umane. Cele mai multe persoane infestate sunt asimptomatice. Infestația cu anchilostome se dezvoltă dintr-o combinație de factori, o încărcătură mare de viermi, o durată prelungită a infestației și un aport inadecvat de fier și are ca rezultat anemie feriprivă și, uneori, hipoproteinemie.

Ciclul de viață

Anchilostomele adulte, care au aproximativ un centimetru lungime, utilizează dinții bucali (*Ancylostoma*) sau plăcile de tăiere (*Necator*) pentru a se atașa la mucoasa intestinului subțire și a aspira sângele (0,2 mL/zi/adult de *Ancylostoma*) și fluidul interstițial. Anchilostomele adulte produc mii de ouă pe zi. Ouăle sunt depuse cu fecalele în sol, unde ies larvele rabditiforme și se dezvoltă pe o perioadă de o săptămână în larve filariforme infectante. Larvele infectante penetrează pielea și ajung în plămâni prin intermediul fluxului sangvin, unde invadează alveolele și urcă prin căile respiratorii înainte de a fi înghițite și ajung în intestinul subțire. Perioada dintre invazia cutanată până la apariția ouălelor în fecale este de circa 6-8 săptămâni, dar poate fi mai lungă la *A. duodenale*. Larvele de *A. duodenale*, dacă sunt înghițite, pot supraviețui și se pot dezvolta direct în mucoasa intestinală. Anchilostomele adulte pot supraviețui peste un deceniu, dar, de obicei, *A. duodenale* trăiește 6-8 ani, iar *N. americanus*, 2-5 ani.

Epidemiologie

A. duodenale este răspândită în sudul Europei, Africa de Nord și Asia de Nord, iar *N. americanus* este specia predominantă în emisfera vestică și Africa ecuatorială. Cele două specii se suprapun în multe regiuni tropicale, în special în Asia de Sud-Est. În cele mai multe zone, copiii mai mari au cea mai mare incidență și cea mai mare intensitate a infestației cu anchilostome. În zonele rurale, unde câmpurile sunt fertilizate cu fecale umane, adulții muncitori mai în vârstă pot fi de asemenea puternic infestați.

Caracteristici clinice

Majoritatea infestațiilor cu anchilostome sunt asimptomatice. Larvele infectante pot provoca dermatită pruriginoasă maculopapulară („dermatita vezicular a picioarelor") la locul de penetrare în piele, precum și urme serpiginoase ale migrației subcutanate (similare celor din larva migrans cutanată) la gazdele sensibilizate anterior. Larvele care migrează prin plămâni provoacă ocazional pneumonie tranzitorie ușoară, dar această afecțiune se dezvoltă mai rar în infestația cu anchilostome decât în ascaridioză. În faza intestinală timpurie, persoanele infestate pot prezenta dureri

Scanned with OKEN Scanner

epigastrice (de multe ori, cu accentuare postprandială), diaree inflamatorie sau alte simptome abdominale însoțite de eozinofilie. Consecința majoră a infestației cronice cu anchilostome este deficitul de fier. Simptomele sunt minime dacă aportul de fier este adecvat, dar persoanele hrănite deficitar dezvoltă simptome ale anemiei feriprive progresive și hipoproteinemie, inclusiv stare de slăbiciune și dispnee.

Examene de laborator

Diagnosticul este stabilit prin evidențierea oului de anchilostome caracteristic oval, de 40-60 µm în materiile fecale. Pot fi necesare tehnici de concentrare a scaunului pentru a detecta infestațiile ușoare. Ouăle celor două specii nu se pot distinge prin microscopie optică. Într-o probă de scaun care nu este în stare proaspătă, ouăle pot fi eclozate pentru a elibera larvele rabditiforme, care trebuie diferențiate de cele ale *S. stercoralis*. Anemia microcitară hipocromă, ocazional cu eozinofilie sau hipoalbuminemie, este caracteristică infestației cu anchilostome.

TRATAMENT **Infestația cu anchilostome**

Infestația cu anchilostome poate fi eradicată cu mai multe medicamente antihelmintice sigure și foarte eficiente, inclusiv albendazol (400 mg în doză unică), mebendazol (500 mg în doză unică) și pamoat pirantel (11 mg/kgcorp timp de 3 zile). Anemia feriprivă ușoară poate fi adesea tratată cu fier p.o. Infestația severă cu anchilostome cu pierdere de proteine și malabsorbție necesită suport nutrițional și înlocuire orală a fierului, împreună cu deparazitare. Specialiștii consideră că benzimidazolii (mebendazol și albendazol) devin mai puțin eficace împotriva anchilostomelor la om decât în trecut.

Ancylostoma caninum și Ancylostoma braziliense

A. caninum, anchilostoma canină, a fost identificat ca o cauză a enteritelor eozinofilice umane, în special în nord-estul Australiei. În aceste infestații zoonotice, anchilostomele adulte se atașează la intestinul subțire (caz în care aceștia pot fi vizualizați prin endoscopie) și provoacă dureri abdominale și eozinofilie locală intensă. Tratamentul cu mebendazol (100 mg de două ori pe zi, timp de 3 zile) sau albendazol (400 mg în doză unică) sau îndepărtarea endoscopică s-au dovedit eficiente. Ambele specii de *viermi cârlig* pot provoca larva migrans cutanată (dermatită).

STRONGILOIDOZA

S. stercoralis se distinge prin capacitatea sa – unică printre viermii intestinali (cu excepția *Capillaria*; vezi în continuare) – de a se reproduce în gazda umană. Această capacitate permite cicluri permanente de autoinfestație, întrucât larvele infecțioase sunt rareori produse intern. Strongiloidoza poate astfel persista timp de zeci de ani fără o altă expunere a gazdei la larvele infestante exogene. La gazdele imunocompromise, un număr mare de larve de *Strongyloides* invazive pot disemina intens și pot fi fatale.

Ciclul de viață

Pe lângă un ciclu parazitar de dezvoltare, *Strongyloides* poate suferi un ciclu de dezvoltare fără viață în sol (**Fig. 34-1**). Această adaptabilitate facilitează supraviețuirea parazitului în absența gazdelor mamifere. Larvele rabditiforme care au trecut în fecale se pot transforma în larve filariforme infestante fie direct, fie după o fază de dezvoltare fără viață. Oamenii dobândesc strongiloidoza când larvele filariforme din solul contaminat cu fecale penetrează pielea sau mucoasele. Larvele ajung apoi prin fluxul sangvin la plămâni, unde trec în spațiile alveolare, urcă prin arborele bronșic, sunt înghițite și ajung astfel în intestinul subțire. Acolo larvele se transformă în viermi adulți care penetrează mucoasa intestinului subțire proximal. Deși viermele adult femelă (2 mm lungime) parazitar se reproduce prin partenogeneză, masculul adult nu există. Ouăle eclozează în mucoasa intestinală, eliberând larve rabditiforme care migrează în lumenul intestinal și trec cu fecalele în sol. Alternativ, larvele rabditiforme din intestin se pot dezvolta direct în larve filariforme care penetrează peretele colonului sau pielea perianală și intră în circulație pentru a repeta migrarea care stabilește reinfestarea internă în curs de desfășurare. Acest ciclu de autoinfestare permite strongiloidozei să persiste timp de zeci de ani.

Epidemiologie

S. stercoralis este răspândit în zonele tropicale și în alte regiuni umede și calde și este deosebit de comun în Asia de Sud, Africa sub-sahariană și Brazilia. În Statele Unite, parazitul este endemic în unele părți din sud-est și se întâlnește la imigranți, refugiați, călători și personalul militar din zonele endemice.

Manifestări clinice

În strongiloidoza necomplicată, mulți pacienți sunt asimptomatici sau au simptome cutanate și/sau abdominale ușoare. Urticaria recurentă, care implică de multe ori fesele și articulația pumnului, este cea mai comună manifestare cutanată. Larvele care migrează pot provoca o erupție serpiginoasă patognomonică, *larva currens* („larva care fuge"). Această leziune pruriginoasă, elevată, eritematoasă avansează rapid cu 10 cm/oră de-a lungul traseului de migrație larvară. Paraziții adulți pătrund în mucoasa duodenojejunală și pot provoca dureri abdominale (de obicei, epigastrice) care seamănă cu durerea din ulcerul peptic, cu excepția faptului că este agravată de ingestia de alimente. Pot să apară greața,

Scanned with OKEN Scanner

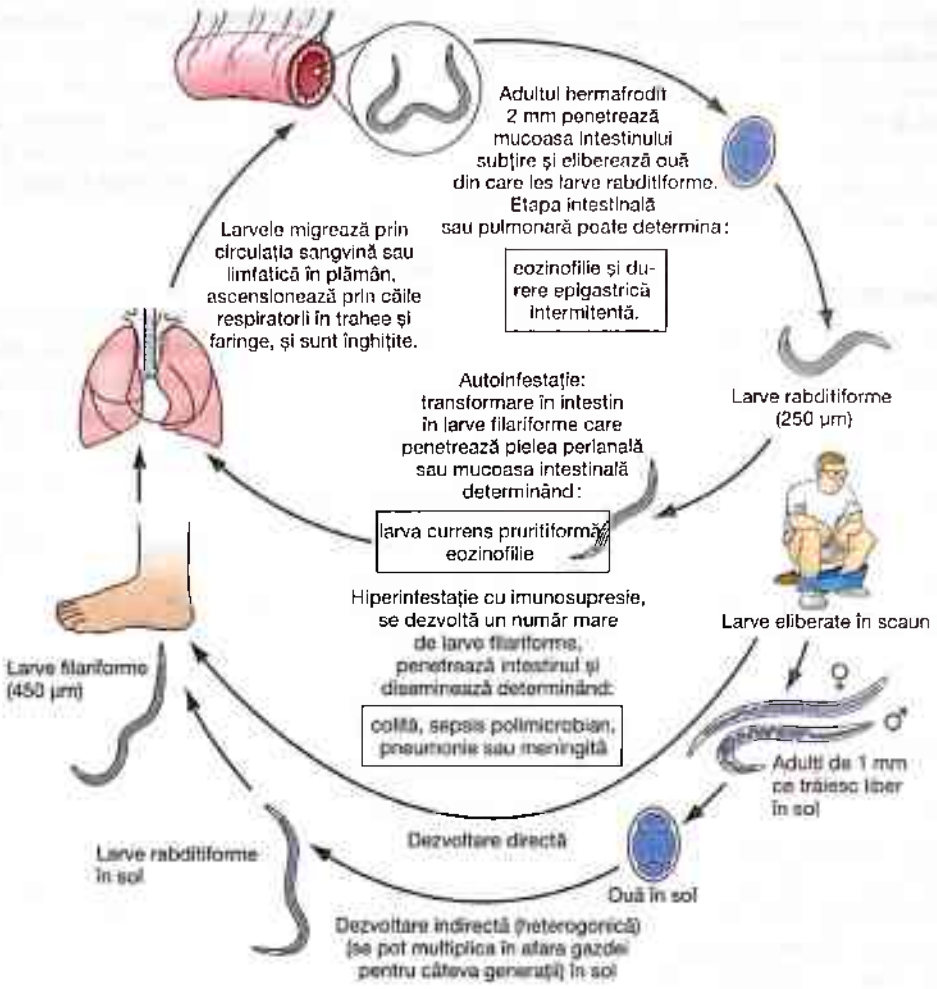


FIGURA 34-1
Ciclul de viață al *Strongyloides stercoralis*. (Adaptat după Guerrant R.L. et al. (eds): *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed, p. 1276. © 2006, cu permisiunea Elsevier Science.)

diareea, hemoragia gastrointestinală, colita cronică ușoară și scăderea în greutate. Ocluzia intestinului subțire poate să se dezvolte în infecția timpurie severă. Simptomele pulmonare sunt rare în strongiloidoza necomplicată. Eozinofilia este frecventă, cu valori ce fluctuează în timp.

Ciclul continuu de autoinfestare a strongiloidozei este constrâns în mod normal de factori necunoscuți ai sistemului imunitar al gazdei. Afectarea imunității gazdei, mai ales prin terapia cu glucocorticoizi și mult mai puțin frecvent cu alte medicamente imunosupresoare, duce la hiperinfecție cu generarea unui număr mare de larve filariforme. Colita, enterita sau sindromul de malabsorbție se pot dezvolta. În strongiloidoza diseminată, larvele pot invada țesuturile nu numai gastrointestinale și pulmonare, dar și sistemul nervos central, peritoneul, ficatul și rinichii. Mai mult decât atât, bacteriemia se poate dezvolta din cauza trecerii florei enterice prin bariera mucoasă perturbată. Sepsisul cu Gram-negativi, pneumonia sau meningita pot complica sau domina evoluția clinică. Eozinofilia este adesea absentă la pacienții sever infestați. Strongiloidoza diseminată, în special la pacienții cu infestație nebănuită cărora li se administrează glucocorticoizi, poate fi fatală. Strongiloidoza este o complicație frecventă a infecției cu virus limfotropic al celulor T umane de tip I, dar strongiloidoza diseminată este rară la pacienții infectați cu HIV-1.

Diagnostic

În strongiloidoza necomplicată, identificarea larvelor rabditiforme în fecale este diagnostică. Larvele rabditiforme au aproximativ 250 μm lungime, cu o cavitate bucală scurtă care le diferențiază de larvele anchilostomelor. În infestațiile necomplicate, sunt eliminate puține larve și examinarea unui singur scaun detectează doar aproximativ o treime dintre cazuri. Examinările seriate și utilizarea metodei de detectare cu placă de agar îmbunătățesc sensibilitatea diagnosticului din scaun. În strongiloidoza necomplicată (dar nu și în hiperinfestație), examenele materiilor fecale pot fi

Scanned with OKEN Scanner

în mod repetat negative. Larvele de *Strongyloides* pot fi, de asemenea, găsite prin prelevarea conținutului duodenojejunal prin aspirație sau biopsie. Testul ELISA (enzime-linked immunoassay) pentru anticorpii serici la antigenele de *Strongyloides* este o metodă sensibilă de diagnostic a infestațiilor necomplicate. Astfel de teste serologice ar trebui efectuate la pacienții al căror istoric geografic indică o expunere potențială, în special cei care prezintă eozinofilie și/sau sunt eligibili pentru tratamentul cu glucocorticoizi pentru alte afecțiuni. În strongiloidoza diseminată, larvele filariforme ar trebui căutate în scaun, precum și în probele obținute din locurile cu potențial de migrare larvară, inclusiv spută, lichid de lavaj bronhoalveolar sau lichid de drenaj chirurgical.

TRATAMENT Strongiloidoză

Chiar și în stadiul asimptomatic strongiloidoza trebuie tratată din cauza potențialei hiperinfestații ulterioare fatale. Ivermectinul (200 mg/kgcorp zilnic pentru 2 zile) este mai eficient decât albendazolul (400 mg zilnic pentru 3 zile). Pentru strongiloidoza diseminată, tratamentul cu ivermectin trebuie extins la cel puțin 5-7 zile sau până când parazitul este eradicat.

TRICHURIAZA

Cele mai multe infestații cu *Trichuris trichiura* sunt asimptomatice, dar cele grave pot determina simptome gastrointestinale. La fel ca alți helminți transmiși prin sol, tricocefalul este răspândit global în zonele tropicale și subtropicale și este cel mai des întâlnit la copiii săraci din regiunile lumii cu resurse scăzute.

Ciclul de viață

Viermii adulți de *Trichuris* trăiesc în colon și cec, cu porțiunile anterioare filetate în mucoasa superficială. Mii de ouă depuse zilnic de viermii adulți de sex feminin trec în fecale și se maturizează în sol. După ingestie, ouăle infestante clocesc în duoden, eliberând larvele care se maturizează înainte de a migra în intestinul gros. Întregul ciclu durează aproximativ 3 luni, iar viermii adulți pot trăi mai mulți ani.

Caracteristici clinice

Reacțiile tisulare la *Trichuris* sunt ușoare. Cei mai infectați indivizi nu au simptome sau eozinofilie. Infestațiile grave pot determina dureri abdominale, anorexie și diaree cu sânge sau mucoidă asemănătoare cu boala inflamatorie intestinală. Prolapsul rectal este cauzat de infestațiile masive la copii, care de multe ori suferă de malnutriție și alte boli diareice. Încărcătura moderat severă cu *Trichuris* poate, de asemenea, contribui la retardul creșterii.

Diagnostic și tratament

Ouăle caracteristice de *Trichuris* cu dimensiuni de 50/20 µm, în formă de lămâie sunt ușor de detectat la o examinare a scaunului. Viermii adulți, care au 3-5 cm lungime, sunt uneori văzuți la proctoscopie. Mebendazolul (500 mg în doză unică) sau albendazolul (400 mg/zi, 3 doze) este sigur și moderat eficace pentru tratament, cu rate curative de 70-90%. Ivermectinul (200 mg/kgcorp zilnic, 3 doze) este de asemenea sigur, dar nu este la fel de eficace ca benzimidazolii.

ENTEROBIOZA (OXIURI)

E. vermicularis este mai frecvent în țările temperate decât la tropice. În Statele Unite, aproximativ 40 de milioane de persoane sunt infestate de oxiuri, cu un număr disproporționat al cazurilor printre copii.

Ciclul de viață și epidemiologie

Viermii adulți de *Enterobius* au aproape un centimetru lungime și sunt localizați în cec. Femelele gravizide migrează în timpul nopții în regiunea perianală și eliberează, fiecare, până la 10 000 de ouă imature. Ouăle devin infestante în câteva ore și sunt transmise prin pasaj de la mână la gură. Cu ingerarea ouălelor, larvele ies și se maturizează în adulți. Acest ciclu de viață durează circa o lună, iar viermii adulți supraviețuiesc aproximativ 2 luni. Autoinfestația apare prin zgârierea pielii perianale și transportul ouălor infestante pe mâini sau sub unghii la gură. Din cauza ușurinței răspândirii de la o persoană la alta, oxiurozele sunt frecvente printre membrii aceleiași familii.

Manifestări clinice

Cele mai multe infestații cu oxiuri sunt asimptomatice. Pruritul perianal este simptomul cardinal. Mâncărimea, care este adesea mai intensă noaptea ca rezultat al migrării nocturne a viermilor-femelă, poate duce la excoriații și suprainfecție bacteriană. Infestațiile grave pot produce durere abdominală și scădere ponderală. În situații rare, oxiurii invadează tractul genital feminin determinând vulvovaginită și granuloame pelviene sau peritoneale. Eozinofilia este rară.

Diagnostic

Deoarece ouăle de oxiuri nu sunt eliberate în fecale, diagnosticul nu poate fi făcut prin teste convenționale din materiile fecale sau parazitare. În schimb, ouăle sunt detectate prin aplicarea unei benzi de acetat de celuloză în regiunea perianală în timpul dimineții. După ce banda este transferată pe o lamelă, examinarea microscopică va identifica ouăle de oxiuri care sunt ovale, măsurând 55/25 µm, și sunt turtite pe o parte.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT Enterobioza

Copiii și adulții infestați ar trebui tratați cu mebendazol (100 mg în doză unică), albendazol (400 mg în doză unică) sau pirantel pamoat (11 mg/kgcorp în doză unică, maximum 1 g) cu același tratament repetat după 2 săptămâni. Tratamentul persoanelor care trăiesc în aceeași casă este susținut pentru a elimina rezervoarele asimptomatice de posibilă reinfecție.

TRICHOSTRONGILIAZA

Speciile de *Trichostrongylus*, care sunt în mod normal paraziți ai animalelor erbivore, infestează ocazional oamenii, în special în Asia și Africa. Oamenii se infestează prin ingerarea accidentală de larve de *Trichostrongylus* de pe legume cu frunze contaminate. Larvele nu migrează la om, dar se maturizează direct în viermi adulți în intestinul subțire. Acești viermi ingerează mult mai puțin sânge decât anchilostomele; cele mai multe persoane infestate sunt asimptomatice, dar infestațiile grave pot determina anemie și eozinofilie ușoară. La examenele din scaun, ouăle de *Trichostrongylus* seamănă cu cele ale anchilostomelor, dar sunt mai mari (85/115 μm). Tratamentul constă în mebendazol sau albendazol.

ANISAKIOZA

Anisakioza este o infestație gastrointestinală cauzată de ingestia accidentală, cu pește de apă sărată nepreparat, a larvelor de nematode aparținând familiei Anisakidae. Incidența anisakiozei în Statele Unite a crescut ca urmare a popularității în creștere a mâncărurilor crude din pește. Cele mai multe cazuri apar în Japonia, Olanda și Chile, unde peștele crud – sashimi, hering verde murat și, respectiv, ceviche, reprezintă principala masă culinară națională. Aceste nematode parazitează mamiferele marine mari, cum ar fi balenele, delfinii și focile. Ca parte dintr-un ciclu de viață parazitar complex care implică lanțurile alimentare marine, larvele infestante migrează în musculatura unor varietăți de pește. Atât *Anisakis simplex* cât și *Pseudoterranova decipiens* au fost implicate în anisakioza umană, dar un sindrom gastric identic poate fi cauzat de larvele roșii ale paraziților eustrongylid ale păsărilor ce mănâncă pești.

Când oamenii consumă pește crud infestat, larvele vii pot fi eliberate prin tuse în primele 48 de ore. Alternativ, larvele pot penetra imediat mucoasa stomacului. În câteva ore, apare durerea violentă din etajul abdominal superior însoțită de greață și vărsături ocazionale, imitând un abdomen acut. Diagnosticul poate fi stabilit prin vizualizarea directă la endoscopia superioară, evidențierea viermelui la examenele radiologice cu contrast sau prin examinarea histopatologică a țesutului extras. Extracția larvelor ascunse în timpul endoscopiei este curativ. În plus, larvele pot trece în intestinul subțire, unde penetrează mucoasa și provoacă un răspuns granulomatos eozinofilic puternic. Simptomele pot apărea la 1-2 săptămâni după masa infestată, cu durere intermitentă abdominală, diaree, greață și febră, asemănătoare cu manifestările bolii Crohn. Diagnosticul poate fi sugerat de examenul cu bariu și confirmat prin rezecția chirurgicală curativă a unui granulom în care viermele este încorporat. Ouăle de Anisakid nu au fost găsite în scaun, deoarece larvele nu se maturizează la om. Au fost dezvoltate teste serologice, dar acestea nu sunt disponibile pe scară largă.

Larvele de Anisakid din peștele de apă sărată sunt omorâte prin gătirea la 60°C, înghețare la –20°C pentru 3 zile sau prin înghețarea comercială, dar nu și prin sărare, marinare sau afumare la rece. Nu este disponibil niciun tratament medical; ar trebui realizată îndepărtarea chirurgicală sau endoscopică.

CAPILARIOZA

Capilarioza intestinală este cauzată de ingestia de pește crud infestat cu *Capillaria philippinensis*. Autoinfestația ulterioară poate duce la un sindrom sever de emaciere. Boala apare în Filipine și Thailanda și, ocazional, în alte zone din Asia. Ciclul natural al *C. philippinensis* implică pește proaspăt din apele dulci sau puțin sărate. Când oamenii mănâncă pește crud infestat, larvele se maturizează în intestin în viermi adulți, care produc larve invazive, ce determină inflamație intestinală și pierderea vilozităților. Capilarioza are un debut insidios, cu dureri abdominale nespecifice și diaree apoasă. Dacă nu este tratată, autoinfestația progresivă poate duce la enteropatie prin pierderea de proteine, malabsorbție severă, și în cele din urmă moarte prin caşexie, insuficiență cardiacă sau suprainfecție. Diagnosticul este stabilit prin identificarea ouălor caracteristice în formă de arahide (20/40 μm) la examenul scaunului. Pacienții grav bolnavi necesită spitalizare și terapie de susținere, în completarea tratamentului antihelmintic prelungit, cu albendazol (200 mg de două ori pe zi, timp de 10 zile).

ANGIOSTRONGILIAZA ABDOMINALĂ

Angiostrongiliaza abdominală este întâlnită în America Latină și Africa. Parazitul zoonotic *Angiostrongylus costaricensis* determină ileocolită eozinofilică după ingestia de vegetale contaminate. *A. costaricensis* parazitează, în mod normal, șobolanul de bumbac și alte rozătoare, melcii fiind gazdele intermediare. Oamenii se infestează prin ingerarea accidentală de larve infestante din urmele de moluscă depuse pe

Scanned with OKEN Scanner

fructe și legume; copiii au cel mai mare risc. Larvele penetrează peretele intestinal și migrează în artera mezenterică, unde se dezvoltă în viermi adulți. Ouăle depozitate în peretele intestinal provoacă o reacție eozinofilică granulomatoasă intensă și viermii adulți pot provoca arterită mezenterică, tromboză sau infarct intestinal franc. Simptomele le pot imita pe cele ale apendicitei, incluzând dureri abdominale și sensibilitate, febră, vărsături și o formațiune palpabilă în fosa iliacă dreaptă. Leucocitoza și eozinofilia sunt predominante. CT cu contrast mediu arată de obicei intestinul inflamat, adesea cu ocluzie concomitentă, dar un diagnostic definitiv este făcut chirurgical prin rezecția intestinală parțială. Examenul patologic arată un perete intestinal îngroșat cu granuloame eozinofilice care înconjoară ouăle de *Angiostrongylus*. În cazurile nechirurgicale, diagnosticul se bazează numai pe motive clinice, deoarece larvele și ouăle nu pot fi identificate în scaun. Terapia medicală pentru angiostrongiliaza abdominală este de eficacitate incertă. Observarea cu atenție și rezecția chirurgicală pentru simptomele severe sunt pilonii tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A V-A

EVALUAREA PACIENTULUI CU BOALĂ HEPATICĂ

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 35

ABORDAREA PACIENTULUI CU BOALĂ HEPATICĂ

Marc Ghany ■ Jay H. Hoofnagle

De obicei, diagnosticul unei afecțiuni hepatice se face cu precizie printr-o anamneză și un examen fizic atente, ca și prin aplicarea câtorva teste de laborator. În anumite circumstanțe, examenele radiologice sunt utile sau chiar diagnostice. Biopsia hepatică este considerată criteriul standard în evaluarea bolii hepatice, dar acum este necesară mai puțin pentru diagnostic decât pentru clasificarea și stadializarea bolii. Acest capitol prezintă o introducere în diagnosticul și managementul bolii hepatice, revizuind pe scurt structura și funcția ficatului, principalele manifestări clinice ale bolii hepatice și utilizarea anamnezei, a examenului fizic, a testelor de laborator, a testelor imagistice și a biopsiei hepatice.

STRUCTURA ȘI FUNȚIA FICATULUI

Ficatul este cel mai mare organ al corpului, cântărind 1-1,5 kg și reprezentând 1,5-2,5% din masa corporală. Mărimea și forma ficatului variază și în general corespund formei corpului – lungă și slabă sau mică și îndesată. Ficatul este situat în cadranul superior drept al abdomenului (hipocondrul drept), sub cutia toracică dreaptă, sub diafragm și se proiectează într-o măsură variabilă în cadranul superior stâng (hipocondrul stâng). Ficatul este fixat de ligamente atașate la diafragm, peritoneu, vasele mari și organele gastrointestinale superioare. Primește o aprovizionare dublă de sânge; aproximativ 20% din debitul sangvin este sânge bogat în oxigen din artera hepatică și 80% este sânge bogat în nutrimente din vena portă care provin din stomac, intestine, pancreas și splină.

Majoritatea celulelor din ficat sunt hepatocite, acestea constituind două treimi din masa ficatului. Celelalte tipuri de celule sunt celule Kupffer (fac parte din sistemul reticuloendotelial), celule stelate (Ito sau care stochează grăsimea), celule endoteliale și vase de sânge, celule ale canaliculelor biliare și structuri de suport. Privit prin microscopia cu lumină, ficatul pare să fie organizat în lobuli, cu zone portale la periferie și venele centrale în centrul fiecărui lobul. Cu toate acestea, din punct de vedere funcțional, ficatul este organizat în acini, sângele arterial hepatic și portal venos intrând în acin din zonele portale (zona 1) și curgând prin sinusoide spre venele hepatice terminale (zona 3); hepatocitele din acestea constituie zona 2. Avantajul de a considera acinul ca unitatea fiziologică a ficatului este acela că ajută la explicarea modelelor morfologice și a zonalității multor afecțiuni vasculare și biliare care nu sunt explicate de aranjamentul lobular.

Zonele portale ale ficatului constau din vene mici, artere, ducte biliare și limfatice organizate într-o stromă liberă din matricea de suport și cantități mici de colagen. Sângele ce curge în zonele portale este distribuit prin intermediul sinusoidelor, trecând de la zona 1 la zona 3 a acinului și drenând în venele hepatice terminale („vene centrale"). Bila secretată curge în direcția opusă, într-un model contracurent de la zona 3 la zona 1. Sinusoidele sunt căptușite de celule endoteliale unice care au fenestre proeminente de dimensiuni variabile, permițând curgerea liberă a plasmei, dar nu și a elementelor celulare. Plasma este astfel în contact direct cu hepatocitele în spațiul subendotelial Disse.

Hepatocitele au polaritate distinctă. Partea bazolaterală a hepatocitelor delimitează spațiul Disse și este bogat căptușită cu microvili; demonstrează activitate endocitotică și pinocitotică, cu preluarea pasivă și activă de nutrimente, proteine și alte molecule. Polul apical al hepatocitului formează membranele canaliculare prin care componentele biliare sunt secretate. Canaliculii hepatocitelor formează o rețea fină, care se contopește în elementele ductului biliar în apropiere de zonele portale. De obicei, celulele Kupffer se află în spațiul vascular sinusoidal și reprezintă cel mai mare grup fix de macrofage din organism. Celulele stelate sunt situate în spațiul Disse, dar nu sunt, de obicei, proeminente, cu excepția cazului în care sunt activate, când produc colagen și matrice. Eritrocitele stau în spațiul sinusoidal pe măsură ce sângele curge spre lobuli, dar leucocitele pot migra prin sau în jurul celulelor endoteliale în spațiul Disse și de acolo

Scanned with OKEN Scanner

spre zonele portale, de unde se pot reîntoarce în circulație prin numeroasele limfatice.

Hepatocitele au numeroase și vitale roluri în menținerea homeostaziei și a stării de sănătate. Aceste funcții includ sinteza majorității proteinelor serice esențiale (albumină, proteine de transport, factori de coagulare, mulți factori hormonali și de creștere), producția de bilă și a transportatorilor săi (acizi biliari, colesterol, lecitină, fosfolipide), reglarea nutrimentelor (glucoză, glicogen, lipide, colesterol, aminoacizi) și metabolismul și conjugarea compușilor lipofili (bilirubină, anioni, cationi, medicamente) pentru excreția în bilă sau urină. Măsurarea acestor activități pentru a evalua funcția hepatică este complicată de multitudinea și variabilitatea acestor funcții. Cele mai frecvent utilizate teste hepatice „funcționale" sunt măsurătorile bilirubinei serice, ale albuminei și ale timpului de protrombină. Nivelul bilirubinei serice reprezintă o măsură a conjugării și a excreției hepatice, iar nivelul albuminei serice și al timpului de protrombină sunt măsuri ale sintezei proteinelor. Anomaliile bilirubinei, ale albuminei și ale timpului de protrombină sunt tipice pentru disfuncția hepatică. Insuficiența hepatică francă este incompatibilă cu viața, funcțiile ficatului fiind prea complexe și diverse pentru a fi susținute de o pompă mecanică, o membrană de dializă sau un amestec de hormoni infuzați, proteine și factori de creștere.

BOLILE HEPATICE

Cu toate că sunt multe cauze ale bolilor hepatice (**Tabelul 35-1**), în general ele se prezintă clinic în câteva modele distincte, de obicei clasificate ca hepatocelular,

TABEL 35-1

AFECȚIUNILE HEPATICE

Hiperbilirubinemia ereditară
- Sindromul Gilbert
- Sindromul Crigler-Najjar tip I și II
- Sindromul Dubin-Johnson
- Sindromul Rotor

Hepatite virale
- Hepatita A
- Hepatita B
- Hepatita C
- Hepatita D
- Hepatita E
- Altele (mononucleoză, herpes, hepatita cu adenovirus)
- Hepatita criptogenică

Boli hepatice imune și autoimune
- Ciroza biliară primitivă
- Hepatita autoimună
- Colangita sclerozantă
- Sindroame suprapuse
- Boala grefă-contra-gazdă
- Rejecția allografei

Boli hepatice genetice
- Deficitul de antitripsină α_1
- Hemocromatoza
- Boala Wilson
- Colestaza intrahepatică recurentă benignă (BRIC)
- Colestaza intrahepatică familială progresivă (PFIC) tipurile I-III
- Altele (galactozemia, tirozinemia, fibroza chistică, boala Newman-Pick, boala Gaucher)

Boala hepatică alcoolică
- Ficat gras acut
- Hepatita alcoolică acută
- Ciroza Laënnec

Ficatul gras nonalcoolic
- Steatoza
- Steatohepatita

Ficatul gras acut din sarcină

Implicarea hepatică din bolile sistemice
- Sarcoidoza
- Amiloidoza
- Bolile depozitelor de glicogen
- Boala celiacă
- Tuberculoza
- *Mycobacterium avium intracelulare*

Sindroamele colestatice
- Colestaza benignă postoperator
- Icterul din sepsis
- Icterul indus de nutriția parenterală totală (TPN)
- Colestaza din sarcină
- Colangita și colecistita
- Obstrucția biliară extrahepatică (calcul, strictură, cancer)
- Atrezia biliară
- Boala Caroli
- Criptosporidioza

Boala hepatică indusă de medicamente
- Model hepatocelular (izoniazidă, acetaminofen)
- Model colestatic (metiltestosteron)
- Model mixt (sulfonamide, fenitoin)
- Steatoză micro- sau macroveziculară (metotrexat, fialuridină)

Leziune vasculară
- Boala venoocluzivă
- Sindrom Budd-Chiari
- Hepatita ischemică
- Congestia pasivă
- Tromboza venei porte
- Hiperplazia nodulară regenerativă

Leziuni de masă
- Carcinom hepatocelular
- Colangiocarcinom
- Adenom
- Hiperplazia nodulară focală
- Tumori metastatice
- Abcese
- Chisturi
- Hemangioame

Scanned with OKEN Scanner

colestatic (obstructiv) sau mixt. În bolile hepatocelulare (precum hepatitele virale sau boala ficatului alcoolic), predomină caracteristicile de leziune hepatică, inflamație și necroză. În bolile colestatice (precum calculii sau obstrucția malignă, ciroza biliară primitivă, unele boli hepatice induse de medicamente), predomină caracteristici ale inhibării curgerii bilei. În modelul mixt, sunt prezente caracteristicile leziunilor hepatocelulare și colestatice (precum în formele colestatice ale hepatitelor virale și a multor boli hepatice induse de medicamente). Modelul de debut și evidențierea simptomelor pot sugera rapid un diagnostic, în special dacă sunt luați în considerare factorii majori de risc precum vârsta și sexul pacientului, ca și istoricul de expunere sau riscul comportamental.

Prezentarea tipică a simptomelor bolii hepatice include icter, oboseală, prurit, durere în hipocondrul drept, greață, apetit redus, distensie abdominală și sângerare intestinală. Totuși, în prezent, mulți pacienți care sunt diagnosticați cu boală hepatică nu au simptome, anomaliile fiind descoperite în testele biochimice hepatice ca parte dintr-un examen fizic de rutină sau screening pentru donarea de sânge, pentru asigurare sau angajare. Disponibilitatea largă a bateriilor de teste hepatice face relativ simplu de demonstrat sau de exclus prezența leziunii hepatice la cei suspectați de boală hepatică.

Evaluarea pacienților cu boală hepatică ar trebui dirijată spre: (1) stabilirea diagnosticului etiologic, (2) estimarea severității (gradul) bolii și (3) stabilirea stadiului bolii (stadializare). Diagnosticul ar trebui să se focuseze pe categoria de boală (leziune hepatocelulară, colestatică sau mixtă), precum și pe diagnosticul etiologic specific. Gradul se referă la evaluarea severității sau a activității bolii – activ sau inactiv, și ușor, moderat sau sever. Stadializarea se referă la estimarea locului în cursul istoriei naturale a bolii, acută sau cronică, timpurie sau tardivă, precirotică, cirotică sau în fază terminală.

Obiectivul acestui capitol este de a introduce concepte generale, tipice în evaluarea pacienților cu afecțiune hepatică pentru a ajuta în orientarea către diagnosticele discutate în capitolele următoare.

ISTORICUL CLINIC

Istoricul clinic (anamneza) ar trebui să se concentreze pe simptomele bolii hepatice – natura lor, modelele de debut și progresie – și pe potențialii factori de risc pentru boala hepatică. Simptomele bolii hepatice includ simptome constituționale precum oboseală, astenie, greață, scăderea apetitului și stare generală modificată, și simptome mai specifice ficatului precum icter, urine închise la culoare, scaune albicioase, prurit, durere abdominală, balonare. Simptomele pot, de asemenea, sugera prezența cirozei, a bolii hepatice de fază terminală sau a complicațiilor cirozei precum hipertensiunea portală. În general, constelația de simptome și modelele lor de debut orientează mai degrabă către o etiologie decât spre un simptom specific.

Starea de oboseală este cel mai frecvent și mai caracteristic simptom al bolii hepatice. Este descris în mod variat ca letargie, slăbiciune, apatie, indispoziție, creșterea nevoii de somn, lipsă de rezistență și energie scăzută. Oboseala din boala hepatică apare în mod tipic după efort și exercițiu și este rareori prezentă sau severă dimineața, după o odihnă adecvată (oboseala care apare după-amiază față de cea de dimineață). Oboseala din boala hepatică este adesea intermitentă și variabilă în severitate de la o oră la alta și de la o zi la alta. La unii pacienți, nu este clar dacă oboseala este cauzată de boala hepatică sau de alte probleme precum stresul, anxietatea, tulburarea somnului sau de o boală concomitentă.

Greața apare într-o afectare mai severă a ficatului și poate acompania oboseala sau poate fi provocată de mirosuri de alimente sau de consumul de alimente grase. Pot apărea și vărsături, dar sunt rar persistente sau proeminente. Scăderea apetitului cu scăderea în greutate apar frecvent în bolile hepatice acute, dar sunt rare în bolile cronice, cu excepția cirozei avansate. Diareea este rară în bolile hepatice, cu excepția icterului sever în care lipsa de acizi biliari ce ajung în intestin poate duce la steatoree.

Disconfortul sau durerea din hipocondrul drept („durerea de ficat") apare în multe boli hepatice și este adesea marcată prin sensibilitate la nivelul ariei hepatice. Durerea apare din cauza întinderii sau a iritației capsulei Glisson care acoperă ficatul și este bogată în terminații nervoase. Durerea severă este cea mai tipică pentru boala veziculei biliare, abcesul hepatic și boala venoocluzivă severă, dar poate ocazional acompania și hepatita acută.

Pruritul apare în boala hepatică acută, apare devreme în icterul obstructiv (din obstrucția biliară sau colestaza indusă medicamentos) și oarecum mai târziu în boala hepatocelulară (hepatita acută). Pruritul este prezent și în bolile hepatice cronice, tipic în formele colestatice precum ciroza biliară primitivă și colangita sclerozantă în care este adesea simptomul de prezentare, apărând înaintea debutului icterului. Totuși, pruritul poate apărea în orice boală hepatică, în special odată cu dezvoltarea cirozei.

Icterul este simptomul tipic al bolii hepatice și probabil cel mai de încredere marker al severității. De obicei, pacienții raportează închiderea la culoare a urinei înainte să observe icterul scleral. Icterul este rareori detectabil la un nivel al bilirubinei < 43 μmol/L (2,5 mg/dL). În colestaza severă apar și scaune de culoare deschisă și steatoree. Icterul fără urină hipercromă indică de obicei hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) și este tipic pentru anemia hemolitică și afecțiunile genetice ale conjugării bilirubinei, cea mai frecventă și benignă formă fiind sindromul Gilbert, iar forma severă și rară fiind sindromul Criegler-Najjar. Sindromul Gilbert afectează până la 5% din populație, icterul este mai notabil după post sau în caz de stres.

Factorii majori de risc pentru boala hepatică ce trebuie luați în considerare în anamneză includ detalii despre consumul de alcool, medicamente (incluzând compuși pe bază de plante, anticoncepționale și medicamente cumpărate fără prescripție), obiceiurile personale, activitatea sexuală,

Scanned with OKEN Scanner

călătoriile, expunerea la persoane cu icter sau cu alți factori de risc, utilizarea medicamentelor/drogurilor injectabile, intervenții chirurgicale recente, transfuzii recente sau îndepărtate cu sânge sau produși din sânge, expunerea ocupațională sau accidentală la sânge sau ace și antecedente heredocolaterale de boală hepatică.

Pentru evaluarea riscului de hepatită virală, un istoric atent al activității sexuale este de o importanță particulară și ar trebui să includă numărul de parteneri sexuali de-a lungul vieții și, pentru bărbați, o istorie a relațiilor homosexuale. Expunerea sexuală este un mod frecvent de răspândire a hepatitei B, dar este rară pentru hepatita C. Un istoric familial de hepatită, boală hepatică și cancer hepatic este, de asemenea, important. Transmiterea materno-fetală apare atât în hepatita B, cât și C. Transmiterea verticală a hepatitei B poate fi acum prevenită prin imunizare pasivă și activă a copilului la naștere. Transmiterea verticală a hepatitei C este rară, dar nu sunt metode de încredere de prevenție. Transmiterea este mai frecventă la mamele coinfectate cu HIV și este, de asemenea, legată de un travaliu și o naștere prelungite și dificile, de ruperea timpurie a membranelor și de monitorizarea internă a fătului. Un istoric al utilizării drogurilor injectabile, chiar și în trecutul îndepărtat, este de o mare importanță în evaluarea riscului pentru hepatita B și C. Utilizarea drogurilor injectabile este acum cel mai frecvent factor de risc pentru hepatita C. Transfuzia de sânge sau produse de sânge nu mai reprezintă un factor de risc important pentru hepatita acută virală. Totuși, transfuziile de sânge primite înaintea introducerii testelor imunoenzimatice sensibile la anticorpii virusului hepatitei C (anti-HCV) în 1992 sunt un important factor de risc pentru hepatita cronică cu virus C. Sângele transfuzat înainte de anul 1986, când a fost introdus screeningul pentru anticorpul antiantigenul core al virusului hepatitei B, este de asemenea un factor de risc pentru hepatita B. Călătoriile într-o zonă slab dezvoltată a lumii, expunerea la persoane cu icter și expunerea la copii mici din centrele de zi sunt factori de risc pentru hepatita A. Hepatita E este una dintre cele mai frecvente cauze de icter din Asia și Africa, dar este rară în țările dezvoltate, deși cazuri ușoare au fost asociate cu un consum de carne de porc sau de vânat (căprioară sau porc mistreț) crudă sau insuficient gătită. Tatuajul și piercingul corporal (pentru hepatita B și C) și consumul de crustacee (pentru hepatita A) sunt adesea menționate, dar sunt de fapt tipuri rare de expunere pentru dobândirea hepatitei.

Un istoric al aportului de alcool este important în evaluarea cauzei de boală hepatică și, de asemenea, în planificarea managementului și a recomandărilor. În Statele Unite, de exemplu, cel puțin 70% dintre adulți consumă alcool într-un anumit grad, dar un aport semnificativ de alcool este mai puțin frecvent; în studiile populaționale, doar 5% consumă mai mult de două băuturi pe zi, băutura medie reprezentând 11-15 g de alcool. Consumul de alcool asociat cu o creștere a ratei de boală hepatică alcoolică este probabil de mai mult de două băuturi (22-30 g) pe zi la femei și trei băuturi (33-45 g) pe zi la bărbați. Cei mai mulți pacienți cu ciroză hepatică au un consum zilnic de alcool mult mai mare și au băut excesiv ≥ 10 ani înainte de debutul bolii hepatice. În evaluarea consumului de alcool, istoricul ar trebui să se orienteze, de asemenea, dacă este prezent abuzul sau dependența de alcool. Alcolismul este de obicei definit de modele comportamentale și consecințe ale aportului de alcool, nu pe baza cantității de alcool consumate. Abuzul este definit ca un model repetitiv de consum de alcool care are efecte adverse asupra statusului social, familial, ocupațional și al sănătății. Dependența este definită ca un comportament de căutare a alcoolului în ciuda efectelor adverse. Mulți alcoolici prezintă și dependență, și abuz, dependența fiind considerată o formă de alcoolism mai serioasă și mai avansată. O abordare clinică utilă pentru diagnosticarea dependenței și a abuzului de alcool este utillizarea chestionarului CAGE (**Tabel 35-2**), care este recomandat în realizarea anamnezei.

Istoricul familial poate fi util în evaluarea bolii hepatice. Cauzele familiale ale bolilor hepatice includ boala Wilson, hemocromatoza și deficitul de α_1 antitripsină (α_1AT) și mai puțin frecvente bolile pediatrice hepatice moștenite sau colestazele familiale intrahepatice, colestaza intrahepatică recurentă benignă și sindromul Alagille. Debutul bolii hepatice severe în copilărie sau adolescență, cu un istoric familial de boală hepatică sau tulburare neuropsihiatrică, ar trebui să conducă la investigații pentru boala Wilson. Un istoric familial de ciroză, diabet zaharat sau insuficiență endocrină și apariția bolii hepatice la vârsta adultă ar trebui să sugereze hemocromatoză și să îndrepte investigația spre statusul fierului. Pacienții adulți cu teste anormale ale fierului justifică genotiparea *genelor* HFE pentru mutații C282Y și H63D tipice pentru genetica hemocromatozei. La copii și adolescenții cu supraîncărcare de fier ar trebui căutate alte cauze non-*HFE* de hemocromatoză. Un istoric familial de emfizem ar trebui să determine investigarea nivelelor de α_1AT și, dacă acestea sunt scăzute, a genotipului Pi.

TABEL 35-2

CHESTIONARUL CAGE*

ACRONIM	ÎNTREBARE
C	Ai simțit că trebuie să scazi din cantitatea de alcool consumată?
A	Te-au supărat cei din jur prin criticarea consumului tău de alcool?
G	Te-ai simțit vreodată vinovat sau rău din cauza consumului tău de alcool?
E	Ai consumat vreodată o băutură, prima dată dimineața, pentru calmarea nervilor sau pentru a scăpa de mahmureală (deschiderea ochilor)?

* Un răspuns „da" ar trebui să ridice suspiciunea unei probleme a consumului de alcool și mai mult de unul este o indicație puternică a faptului că există dependență sau abuz.

Scanned with OKEN Scanner

EXAMENUL FIZIC

Examenul fizic arată rareori dovezi ale disfuncției hepatice la un pacient fără simptome sau fără dovezi de laborator, nici cele mai multe semne de boală hepatică nu sunt specifice unui diagnostic. De aceea, examenul fizic mai degrabă completează decât înlocuiește nevoia pentru alte abordări diagnostice. La mulți pacienți, examenul fizic este normal dacă boala nu este acută sau severă și avansată. Totuși, examenul fizic este important deoarece poate fi prima dovadă a insuficienței hepatice, a hipertensiunii portale și a decompensării hepatice. În plus, examenul fizic poate dezvălui semne care orientează spre un diagnostic specific, fie spre factori de risc, fie spre boli sau caracteristici asociate.

Constatările fizice tipice în boala hepatică sunt icterul, hepatomegalia, sensibilitatea hepatică, splenomegalia, angioamele în formă de păianjen, eritemul palmar și excoriațiile. Semnele de boală avansată includ pierderea masei musculare, ascita, edemul, dilatarea venelor abdominale, fetorul hepatic, asterixul, confuzia mentală, stupoarea și coma. La bărbații cu ciroză, în special cea legată de alcool, pot fi găsite semne ale hiperestrogenemiei precum ginecomastia, atrofia testiculară și pierderea distribuției părului după model masculin.

Icterul este cel mai bine apreciat prin inspectarea sclerei la lumină naturală. La persoanele cu pielea deschisă, o coloratie galbenă a pielii poate fi evidentă. La persoanele cu pielea închisă, mucoasa sublinguală poate demonstra icterul. Icterul este rareori detectabil dacă nivelul bilirubinei serice este < 43 μmol/L (2,5 mg/dL), dar poate rămâne detectabil sub acest nivel în timpul recuperării din icter (datorită proteinei și a țesutului ce leagă bilirubina conjugată).

Hemangioamele stelate și eritemul palmar apar atât în boala hepatică acută, cât și în cea cronică și pot fi deosebit de evidente la persoanele cu ciroză, dar ele pot să apară la indivizii normali și sunt adesea prezente în timpul sarcinii. Hemangioamele stelate sunt arteriole superficiale sinuoase și, spre deosebire de telangiectaziile simple, de obicei se umplu din centru spre exterior. Angioamele apar numai pe brațe, față și trunchiul superior; ele pot fi pulsatile și pot fi dificil de detectat la persoanele cu pielea închisă la culoare.

Hepatomegalia nu este un semn sigur de boală de ficat, din cauza variabilității de mărime și formă a ficatului și a impedimentelor fizice pentru evaluarea dimensiunii ficatului prin percuție și palpare. Hepatomegalia importantă este tipică pentru ciroză, boala veno-ocluzivă, bolile infiltrative precum amiloidoza, cancerele primare sau metastatice ale ficatului și hepatita alcoolică. Evaluarea atentă a marginii ficatului, poate demonstra, de asemenea, o neobișnuită fermitate, neregularitate a suprafeței sau noduli clari. Probabil, cea mai de încredere constatare fizică din examinarea ficatului este sensibilitatea hepatică. Disconfortul la atingere sau presiune pe ficat ar trebui căutat cu atenție prin percuția comparativă între hipocondrul drept și cel stâng.

Splenomegalia apare în multe afecțiuni medicale, însă poate fi o constatare fizică subtilă, dar semnificativă, în boala hepatică. Disponibilitatea evaluării ultrasonografice a splinei permite confirmarea constatării fizice.

Semnele bolii hepatice avansate includ scăderea masei musculare și scăderea în greutate precum și hepatomegalie, echimoze, ascită și edem. Ascita este cel mai bine apreciată prin încercări de a detecta matitatea care se schimbă la percuția atentă. Examinarea ecografică va confirma prezența ascitei în cazurile echivoce. Edemul periferic poate apărea cu sau fără ascită. La pacienții cu boală hepatică avansată, alți factori contribuie frecvent la formarea edemului, inclusiv hipoalbuminemia, insuficiența venoasă, insuficiența cardiacă și medicația.

Insuficiența hepatică este definită de apariția semnelor și a simptomelor de encefalopatie hepatică la o persoană cu boală hepatică severă acută sau cronică. Primele semne de encefalopatie hepatică pot fi subtile și nespecifice – modificări în ritmul somnului, modificări de personalitate, iritabilitate și întârziere mentală. De aceea, survin confuzia, dezorientarea, stuporul și eventual coma. În insuficiența hepatică acută, pot fi prezente excitabilitatea și mania. Constatările fizice includ asterixisul și flapping tremorul corpului și limbii. *Fetorul hepatic* se referă la mirosul amoniacal, ușor dulce ce poate apărea la pacienții cu insuficiență hepatică, în special dacă există un șunt al sângelui porto-venos în jurul ficatului. Alte cauze de comă și dezorientare trebuie excluse, în special dezechilibrele electrolitice, utilizarea de medicamente și insuficiența renală sau respiratorie. Apariția encefalopatiei hepatice în timpul hepatitei acute este criteriul major pentru diagnosticul hepatitei fulminante și indică un prognostic rezervat. În boala hepatică cronică, encefalopatia este de obicei determinată de o complicație medicală precum hemoragia gastrointestinală, hiperdiureza, uremia, deshidratarea, dezechilibrul electrolitic, infecția, constipația sau utilizarea analgezicelor narcotice.

O evaluare utilă a encefalopatiei hepatice este reprezentată de examenul atent al statusului mental și utilizarea testului de efectuare a unui traseu care constă într-o serie de 25 de cercuri numerotate pe care pacientul este rugat să le conecteze cât mai rapid posibil utilizând un creion. Variația normală pentru testul „conectează-punctele" este de 15-30 secunde; el este considerabil întârziat la pacienții cu encefalopatie hepatică timpurie. Alte teste includ desenarea unor obiecte abstracte sau compararea unei semnături cu exemple anterioare. Teste mai sofisticate precum electroencefalograma și potențialele vizuale evocate pot detecta forme ușoare de encefalopatie, dar ele sunt rar folosite în clinică.

Alte semne de boală hepatică avansată includ hernia ombilicală din cauza ascitei, hidrotoraxul, vene proeminente la nivel abdominal și capul de meduză, care constă din venele colaterale radiind de la ombilic și care rezultă din recanularea venei ombilicale. Mărirea presiunii pulsului și semne ale unei circulații hiperdinamice pot apărea la pacienții cu ciroză, ca urmare a retenției de lichide și de sodiu, a creșterii debitului cardiac și a reducerii rezistenței periferice. Pacienții cu ciroză cronică și hipertensiune portală

Scanned with OKEN Scanner

sunt predispuși la dezvoltarea sindromului hepatopulmonar, definit prin triada de boală hepatică, hipoxemie și sunt pulmonar arteriovenos. Sindromul hepatopulmonar este caracterizat prin platipnee și ortodeoxie, reprezentând dificultăți de respirație și desaturare în oxigen care apar, în mod paradoxal, în poziție verticală. Măsurarea saturației de oxigen prin pulsoximetrie este un test de screening de încredere pentru prezența sindromului hepatopulmonar.

Mai multe afecțiuni și modificări cutanate apar frecvent în boala hepatică. Hiperpigmentarea este tipică bolii cronice colestatice avansate, cum ar fi ciroza biliară primitivă și colangita sclerozantă. În aceleași afecțiuni, apar xantelasma și xantomame la nivelul tendoanelor ca urmare a retenției și a nivelurilor serice ridicate de lipide și colesterol. O pigmentare gri-ardezie apare, de asemenea, în hemocromatoză dacă nivelul de fier este ridicat pentru o perioadă îndelungată. Vasculita cutaneomucoasă cu purpură palpabilă, în special pe extremitățile inferioare, este tipică în crioglobulinemia din hepatita cronică C, dar poate apărea, de asemenea, în hepatita cronică B.

Unele semne fizice indică boli de ficat specifice. Inelele Kayser-Fleischer apar în boala Wilson și constau dintr-un pigment cupru auriu-maro depus în membrana Descemet, la periferia corneei; acestea sunt cel mai bine văzute prin examinarea cu lampa cu fantă. Contractura Dupuytren și hipertrofia glandelor parotide sunt sugestive pentru alcoolismul cronic și boala hepatică alcoolică. În boala hepatică metastatică sau carcinomul hepatocelular primar, semne de caşexie și emaciere musculară pot fi evidente, precum și o hepatomegalie fermă și un suflu hepatic.

TESTE DE LABORATOR

Diagnosticul în boala hepatică este mult ajutat de disponibilitatea testelor de încredere și sensibile ale leziunilor și ale funcției hepatice. O baterie tipică de teste de sânge folosită pentru evaluarea inițială a bolii hepatice include măsurarea nivelurilor serice de alanină și aspartat aminotransferaze (ALT și AST), fosfataza alcalină (AlkP), bilirubina serică directă și totală, albumina și evaluarea timpului de protrombină. Modelul de anomalii orientează în general spre o boală hepatocelulară versus colestatică și va ajuta să se decidă dacă boala este acută sau cronică și dacă ciroza și insuficiența hepatică sunt prezente. Pe baza acestor rezultate, în continuare, în timp, vor fi necesare alte teste. Pot fi ajutor alte teste de laborator, cum ar fi transpeptidaza γ-glutamil (GGT), pentru a defini dacă creșterile fosfatazei alcaline sunt cauzate de boala hepatică, serologia hepatitelor pentru a defini tipul de hepatită virală și markerii autoimuni pentru a diagnostica ciroza biliară primară (anticorpi antimitocondriali; AMA), colangita sclerozantă (anticorp antineutrofilic citoplasmatic periferic; P-ANCA) și hepatita autoimună (anticorpi antinucleari, antimusculatură netedă, antimicrozomali ficat-rinichi). O delimitare simplă a anomaliilor de laborator și a bolilor hepatice frecvente este prezentată în Tabelul 35-3.

Utilizarea și interpretarea testelor funcției hepatice este rezumată în Cap. 36.

DIAGNOSTIC IMAGISTIC

Au fost făcute mari progrese în imagistica hepatică, deși nicio metodă nu este complet adecvată în demonstrarea cauzelor care stau la baza cirozei. Există multe modalități disponibile de imagistică a ficatului. Ecografia, CT și RMN sunt cele mai frecvent utilizate și sunt complementare unul altuia. În general, ecografia și CT au o mare sensibilitate pentru detectarea dilatației ductului biliar și sunt opțiunile de primă linie pentru investigarea pacientului cu suspiciune de icter obstructiv. Toate cele trei modalități pot detecta un ficat gras, care apare luminos pe testele

TABEL 35-3

TESTE DIAGNOSTICE IMPORTANTE ÎN BOLILE HEPATICE FRECVENTE

BOALĂ	TEST DIAGNOSTIC
Hepatita A	IgM anti-HAV
Hepatita B	
acută	AgHBs și IgM anti-HBc
cronică	AgHBs și AgHbe și/sau HBV ADN
Hepatita C	Anti-HCV și HCV ARN
Hepatita D (delta)	Ag Hbs și anti-HDV
Hepatita E	Anti-HEV
Hepatita autoimună	ANA sau SMA, niveluri crescute de IgG și histologie compatibilă
Ciroza biliară primitivă	Anticorpi antimitocondriali, niveluri crescute de IgM și histologie compatibilă
Colangita sclerozantă primară	P-ANCA, colangiografie
Boala hepatică indusă medicamentos	Antecedente de administrare de medicamente
Boala hepatică alcoolică	Antecedente de aport excesiv de alcool și histologie compatibilă
Steatohepatita nonalcoolică	Dovezi ecografice sau CT de ficat gras și histologie compatibilă
Boala antitripsinei α_1	Niveluri de α_1 antitripsină scăzute, fenotipuri PiZZ sau PiSZ
Boala Wilson	Ceruloplasmina serică scăzută și cupru urinar crescut, creșterea nivelului hepatic al cuprului
Hemocromatoza	Creșterea nivelului fierului și al feritinei serice, testare genetică pentru mutațiile genei *HFE*
Cancerul hepatocelular	Nivel crescut de α-fetoproteină > 500, imagini ecografice sau CT ale formațiunii

Abrevieri: AgHBe, antigen e hepatită; AgHBs, antigenul de suprafață al hepatitei B; anti-HBc, anticorpul anti-core hepatită B (antigen); ANA, anticorp antinuclear; HAV, HBV, HCV, HDV, HEV: hepatită cu virus A, B, C, D, E; P-ANCA, anticorp antineutrofilic citoplasmatic periferic.
SMA, anticorp antimușchi neted.

Scanned with OKEN Scanner

imagistice. Modificările CT și RMN pot fi folosite pentru a cuantifica grăsimea hepatică, care poate fi, în cele din urmă, utilă în monitorizarea tratamentului la pacienții cu boala ficatului gras. Colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) și colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) sunt procedurile de elecție pentru vizualizarea arborelui biliar. MRCP oferă mai multe avantaje decât ERCP; nu este nevoie de substanțe de contrast sau radiații ionizante, imaginile pot fi achiziționate mai repede, este mai puțin dependent de operator și are un risc mai mic de pancreatită. MRCP este superior față de ecografie și CT pentru detectarea coledocolitiazei, dar mai puțin specific. Este util în diagnosticul obstrucției de duct biliar și al anomaliilor biliare congenitale, dar ERCP este mai valoros în evaluarea leziunilor ampulare și a colangitei sclerozante primare. ERCP permite biopsia, vizualizarea directă a ampulei și a canalului biliar comun, și ecografie intraductală. Acesta oferă, de asemenea, mai multe opțiuni terapeutice la pacienții cu icter obstructiv, cum ar fi sfincterotomia, extracția calculului și plasarea de catetere nazobiliare sau stenturi biliare. Ecografia Doppler și RMN-ul sunt utilizate pentru a evalua vascularizația hepatică și hemodinamică și pentru a monitoriza șunturile vasculare plasate chirugical sau radiologic, precum șunturile portosistemice intrahepatice transjugulare. CT si RMN sunt indicate pentru identificarea și evaluarea formațiunilor hepatice, stadializarea tumorilor hepatice și evaluarea preoperatorie. În ceea ce privește formațiunile hepatice, sensibilitatea tehnicilor imagistice continuă să crească; din păcate, specificitatea rămâne o problemă și de multe ori două și, uneori, trei teste sunt necesare pentru a pune un diagnostic. Recent, au fost dezvoltate metode care utilizează elastografia pentru măsurarea rigidității hepatice ca mijloc de evaluare hepatică a fibrozei. Elastografia ecografică și RMN sunt acum în curs de evaluare pentru capacitatea lor de a detecta diferite grade de fibroză hepatică și de a evita necesitatea de biopsie hepatică în evaluarea stadiului bolii. Dacă va fi considerată de încredere, elastografia hepatică poate fi un mijloc adecvat de monitorizare a fibrozei și a progresiei bolii. În cele din urmă, tehnicile radiologice intervenționale permit biopsia leziunilor solitare, realizarea ablației prin radiofrecvență și a chemoembolizării leziunilor canceroase, inserarea de drenuri în abcesele hepatice, măsurarea presiunii portale, precum și crearea de șunturi vasculare la pacienții cu hipertensiune portală. Modalitatea folosită depinde de factori precum disponibilitatea, costul și experiența radiologului în fiecare tehnică.

BIOPSIA HEPATICĂ

Biopsia hepatică rămâne criteriul standard în evaluarea pacienților cu boli hepatice, în special la pacienții cu boli hepatice cronice. În cazuri selectate, biopsia hepatică este necesară pentru diagnostic, dar este mai adesea utilă în evaluarea severității (gradului) și a stadiului leziunii hepatice, în estimarea prognosticului și în monitorizarea răspunsului la tratament. Dimensiunea biopsiei ficatului este un factor determinant al fiabilității, o lungime de 1,5-2 cm fiind necesară pentru evaluarea corectă a fibrozei. În viitor, mijloace neinvazive de evaluare a activității bolii (baterii de teste de sânge) și a fibrozei (markeri de elastografie și fibroză) pot înlocui biopsia hepatică în evaluarea stadiului și a gradului bolii.

DIAGNOSTICUL BOLII HEPATICE

Cauzele majore ale bolii hepatice și caracteristicile cheie de diagnostic sunt prezentate în tabelul 35-3, și un algoritm pentru evaluarea pacientului cu suspiciune de boală hepatică este prezentat în **Fig. 35-1**. Diagnosticul specific este discutat în capitolele ulterioare. Cele mai frecvente cauze ale bolii hepatice acute sunt hepatita virală (în special hepatita A, B și C), leziunile hepatice induse de medicamente, colangita și boala hepatică alcoolică. Biopsia hepatică nu este de obicei necesară în diagnosticarea și managementul bolii hepatice acute, excepție fiind situațiile în care diagnosticul rămâne neclar în ciuda examenului clinic minuțios și a investigațiilor de laborator. Biopsia hepatică poate fi de ajutor în diagnosticarea bolii hepatice induse de consumul de medicamente și în stabilirea diagnosticului de hepatită alcoolică acută.

Cele mai frecvente cauze de boală hepatică cronică într-o ordine generală a frecvenței sunt hepatita cronică C, boala hepatică alcoolică, steatohepatita nealcoolică, hepatita cronică B, hepatita autoimună, colangita sclerozantă, ciroza biliară primară, hemocromatoza și boala Wilson. Nu au fost dezvoltate criterii stricte de diagnostic pentru cele mai multe boli de ficat, dar biopsia hepatică joacă un rol important în diagnosticul hepatitei autoimune, al cirozei biliare primitive, al steatohepatitei nealcoolice și alcoolice și al bolii Wilson (cu un nivel cantitativ al cuprului hepatic).

CLASIFICAREA ȘI STADIALIZAREA BOLII HEPATICE

Clasificarea se referă la evaluarea severității sau a activității bolii hepatice, dacă este acută sau cronică, activă sau inactivă și ușoară, moderată sau severă. Biopsia hepatică este cea mai precisă metodă de evaluare a severității, în special în boala cronică hepatică. Nivelurile serice ale aminotransferazei sunt utilizate ca metode ușoare și neinvazive de urmărire a activității bolii, dar nivelurile aminotransferazelor nu sunt întotdeauna de încredere în reflectarea severității bolii. De aceea, nivelurile serice normale ale aminotransferazelor la pacienții cu antigen de suprafață al virusului hepatitic B (AgHbs) din ser pot indica starea de purtător inactiv al AgHbs sau pot reflecta hepatită cronică moderată cu virus B sau hepatită B cu activitate fluctuantă a bolii. Testarea serică pentru antigenul e al hepatitei B și ADN-ul viral al

Scanned with OKEN Scanner

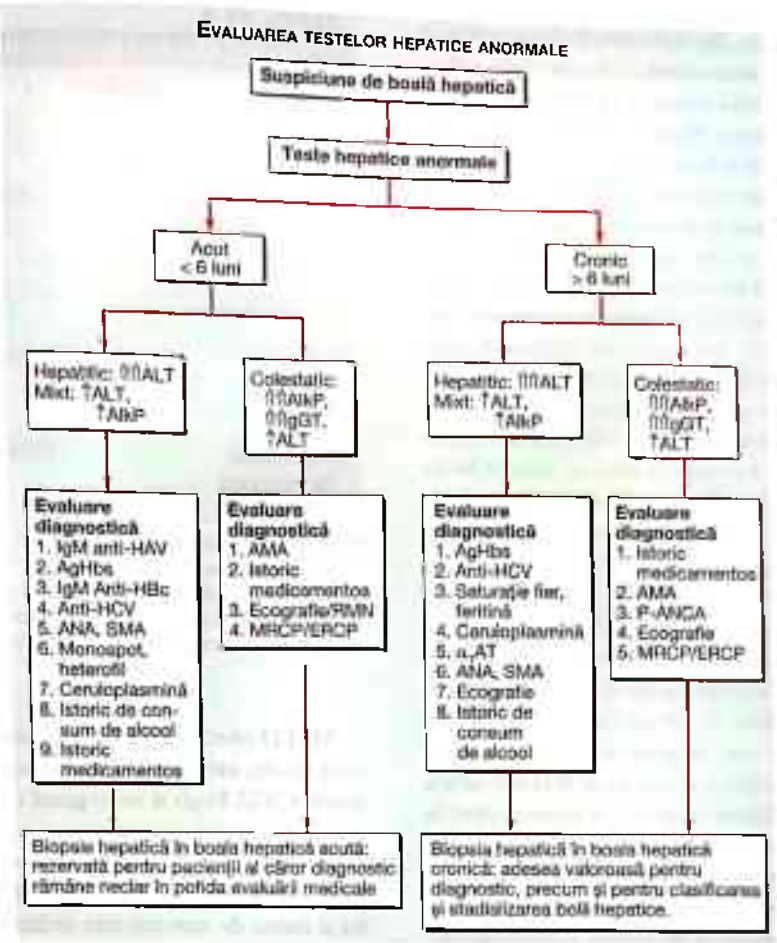


FIGURA 35-1
Algoritm pentru evaluarea testelor anormale hepatice. Pentru pacienții cu suspiciune de boală hepatică, o abordare corectă în evaluare este testarea inițială prin teste hepatice de rutină precum bilirubina, albumina, alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST) și fosfataza alcalină (AlkP). Aceste rezultate (completate uneori de testarea γ-glutamil transpeptidazei; gGT) vor stabili dacă modelul anomaliilor este hepatic, colestatic sau mixt. În plus, durata simptomelor sau a anomaliilor va arăta dacă boala este acută sau cronică. Dacă boala este acută și anamneza, testele de laborator și testele imagistice nu dezvăluie un diagnostic, biopsia hepatică este potrivită pentru a ajuta la stabilirea bolii. Dacă boala este cronică, biopsia hepatică este utilă nu doar pentru diagnostic, dar și pentru clasificarea activității și stadializarea progresiei bolii. Această abordare este mult aplicată la pacienții cu deficiențe imune. La cei cu infecție cu HIV sau după transplant de măduvă osoasă sau de organ solid, evaluarea diagnostică ar trebui să includă și evaluarea infecțiilor oportuniste (adenovirus, cytomegalovirus, coccidioidomycosis etc.) precum și a afecțiunilor vasculare și imunologice (boala veno-ocluzivă, boala grefă-contra-gazdă). α_1AT, α_1 antitripsina; AgHBs, antigenul de suprafață al hepatitei B; AMA, anticorpi antimitocondriali; ANA, anticorpi antinucleari; anti-HBc, anticorpi core (antigen) ai hepatitei B; ERCP, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă; HAV, HCV, virus al hepatitei A sau C; MRCP, colangiopancreatografie cu rezonanță magnetică; P-ANCA, anticorp citoplasmatic antineutrofil periferic; SMA, anticorpi antimusculatură netedă.

hepatitei B pot ajuta la rezolvarea acestor modele diferite, dar acești markeri pot, de asemenea, fluctua și se pot modifica în timp. Similar, în hepatita cronică cu virus C, nivelurile serice ale aminotransferazelor pot fi normale în pofida activității moderate a bolii. În final, în steatohepatita alcoolică și nonalcoolică, nivelurile de aminotransferaze sunt destul de nestabile în reflectarea severității. În aceste afecțiuni, biopsia hepatică este utilă pentru ghidarea managementului și recomandarea terapiei, în special dacă terapia este dificilă, prelungită și costisitoare așa cum este adesea cazul în hepatita virală cronică. Există câteva scale numerice bine verificate pentru gradarea activității în boala hepatică cronică, cea mai frecventă fiind indexul activității histologice și scala histologică Ishak.

Biopsia hepatică este, de asemenea, mijlocul cel mai exact de evaluare a stadiului bolii dacă este la debut sau

Scanned with OKEN Scanner

avansat, precirotic și cirotic. Stadializarea bolii se referă în mare parte la bolile hepatice cronice, în care pot apărea progresia spre ciroză și boală hepatică în stadiul terminal, dar care poate necesita ani sau decenii pentru a se dezvolta. Caracteristicile clinice, testele biochimice și testele de imagistică hepatice sunt utile în evaluarea stadiului bolii, dar, în general, devin anormale numai în stadiile medii și avansate de ciroză. Testele neinvazive care sugerează fibroză avansată includ creșteri ușoare ale bilirubinei, prelungirea timpului de protrombină, scădere ușoară a albuminei serice și trombocitopenie ușoară (care este adesea primul indiciu al agravării fibrozei). Combinații ale rezultatelor testelor de sânge au fost folosite pentru a crea modele pentru estimarea bolii hepatice avansate, dar acestea nu sunt suficient de fiabile pentru a fi utilizate în mod regulat și doar au separat boala avansată de cea aflată la debut. Recent, elastografia și testele de respirație neinvazive care folosesc compuși marcați cu ^{13}C au fost propuse ca mijloc de detectare a stadiilor incipiente ale fibrozei și disfuncției hepatice, dar fiabilitatea și reproductibilitatea lor rămân de dovedit. Astfel, în prezent, stadiile ușoare până la moderate ale fibrozei hepatice sunt detectabile doar de biopsia hepatică. În evaluarea stadiului, gradul de fibroză este utilizat de obicei ca măsură cantitativă. Cantitatea de fibroză este, în general, stadializată pe o scală de la 0 la 4+ (scala Metavir) sau de la 0 la 6+ (scara Ishak). Importanța stadializării se referă în primul rând la prognosticul și la managementul complicațiilor. Pacienții cu ciroză sunt candidați pentru screening și supravegherea pentru varice esofagiene și carcinom hepatocelular. Pacienții fără fibroză avansată nu trebuie să fie supuși screeningului.

Ciroza poate fi, de asemenea, stadializată clinic. Un sistem de stadializare de încredere este clasificarea Child-Pugh modificată cu un sistem de notare de 5-15, scorurile de 5 și 6 fiind Child-Pugh clasa A (în conformitate cu „ciroza compensată"), scorurile de 7-9 indicând clasa B, iar 10-15 indicând clasa C (**Tabelul 35-4**). Acest sistem de puncte a fost inițial conceput pentru a stratifica pacienții în grupe de risc înainte de a suferi intervenții chirurgicale de decompresie portală. Scorul Child-Pugh este un predictor rezonabil, de încredere al supraviețuirii în multe boli hepatice și prezice probabilitatea de complicații majore ale cirozei, cum ar fi hemoragiile de la varice și peritonita bacteriană spontană. Acesta a fost folosit pentru a evalua prognosticul în ciroză și pentru a oferi criteriile standard pentru listarea pentru transplantul de ficat (Clasa Child-Pugh B). Recent, sistemul Child-Pugh a fost înlocuit de scorul modelului de boală hepatică în stadiu terminal (MELD) pentru evaluarea nevoii de transplant hepatic. Scorul MELD este un sistem de punctare derivat prospectiv realizat pentru a prezice prognosticul pacienților cu boală hepatică și hipertensiune portală. El este calculat utilizând trei variabile noninvazive – timpul de protrombină exprimat ca raportul normalizat internațional (*international normalized ratio* – INR), bilirubina serică și creatinina serică (http://www.unos.org/resources/meldPeldCalculator.asp).

TABEL 35-4

CLASIFICAREA CHILD-PUGH A CIROZEI

FACTOR	UNITĂȚI	1	2	3
Bilirubină serică	μmol/L mg/dL	< 34 < 2,0	34-51 2,0-3,0	>51 >3,0
Albumină serică	g/L g/dL	> 35 > 3,5	30-35 3,0-3,5	<30 <3,0
Timp de protrombină	Secunde INR prelungit	0-4 < 1,7	4-6 1,7-2,3	>6 >2,3
Ascită		Fără	Ușor de controlat	Slab controlată
Encefalopatie hepatică		Fără	Minimă	Avansată

Notă: Scorul Child-Pugh este calculat prin adunarea scorurilor celor cinci factori și poate varia de la 5 la 15. Clasa Child-Pugh poate fi A (un scor de 5-6), B (7-9) sau C (10 sau mai mare). Decompensarea indică ciroză cu scor Child-Pugh ≥ 7 (clasa B). Acest nivel a fost acceptat ca un criteriu pentru listarea pentru transplantul hepatic.

MELD oferă un mijloc mai obiectiv de evaluare a severității bolii, are mai puține variații centru-la-centru decât scorul Child-Pugh și are o gamă mai largă de valori. MELD este în prezent folosit pentru a stabili prioritatea de listare pentru transplantul de ficat în Statele Unite. Un sistem asemănător care folosește bilirubina, INR, albumina serică, vârsta și starea de nutriție este utilizat pentru copii sub vârsta de 12 ani [boala hepatică pediatrică în stadiul final (PELD)].

Astfel, biopsia hepatică este de ajutor nu numai în diagnostic, dar, de asemenea, în managementul bolii hepatice cronice și în evaluarea prognosticului. Deoarece biopsia hepatică este o procedură invazivă și nu fără complicații, ar trebui să fie folosită numai atunci când aceasta va contribui semnificativ la managementul și deciziile terapeutice.

PROBLEME NESPECIFICE ÎN MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BOALĂ HEPATICĂ

Specificul managementului privind diferitele forme de boală hepatică, acută sau cronică, sunt prezentate în capitolele următoare, dar anumite aspecte sunt aplicabile la orice pacient cu boală hepatică. Acestea includ sfaturi cu privire la consumul de alcool, medicamente, vaccinare și de supraveghere a complicațiilor bolii hepatice. Alcoolul ar trebui să fie utilizat cu moderație, mai deloc chiar, de către pacienții cu boli hepatice. Abstinența de la alcool ar trebui să fie încurajată la toți pacienții cu boli hepatice legate de consumul de alcool, la pacienții cu ciroză și la cei care au primit terapie pe bază de interferon pentru hepatita B sau C. În ceea ce privește vaccinarea, toți pacienții cu boli hepatice

Scanned with OKEN Scanner

ar trebui să primească vaccinul împotriva hepatitei A, iar cei cu factori de risc ar trebui să primească, de asemenea, vaccinul antihepatită B. Vaccinarea antigripală și cea antipneumococică trebuie de asemenea încurajată. Pacienții cu boală hepatică ar trebui să fie atenți la utilizarea oricărui medicament, altele decât cele neapărat necesare. Hepatotoxicitatea indusă de medicamente poate să mimeze multe forme de boli hepatice și poate provoca exacerbări ale hepatitei cronice și ale cirozei, medicamentele ar trebui să fie suspectate în orice situație în care cauza de exacerbare este necunoscută. În cele din urmă, trebuie luată în considerare supravegherea pentru complicațiile bolii hepatice cronice, cum ar fi hemoragia variceală și carcinomul hepatocelular. Pacienții cu ciroză necesită endoscopie superioară pentru evaluarea prezenței varicelor și ar trebui să li se acorde tratament cronic cu beta-blocante sau să beneficieze de obliterarea endoscopică dacă varicele sunt mari. Pacienții cu ciroză necesită, de asemenea, screening și supraveghere pe termen lung pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Deși regimul optim pentru astfel de supraveghere nu a fost stabilit, o abordare potrivită este ecografia la intervale de 6-12 luni.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 36

EVALUAREA FUNCȚIEI HEPATICE

Daniel S. Pratt ■ Marshall M. Kaplan

Câteva teste biochimice sunt utile în evaluarea și gestionarea pacienților cu afecțiune hepatică. Aceste teste sunt utilizate pentru (1) a detecta prezența bolii hepatice, (2) a distinge între diferitele tipuri de afecțiuni hepatice, (3) a măsura extinderea unei boli hepatice cunoscute și (4) a urmări răspunsul la tratament.

Testele hepatice au deficiențe. Ele pot fi normale la pacienții cu boală hepatică gravă și anormale la pacienții cu boli ce nu afectează ficatul. Testele hepatice rareori sugerează un diagnostic specific; mai curând ele sugerează o categorie generală de boli hepatice, precum afecțiunile hepatocelulare sau colestatice, ceea ce ulterior direcționează evaluarea.

Ficatul execută mii de funcții biochimice, cele mai multe fiind greu de măsurat prin teste de sânge. Testele de laborator măsoară doar un număr limitat al acestor funcții. De fapt, multe teste, precum aminotransferazele sau fosfataza alcalină, nu măsoară deloc funcția hepatică. Mai degrabă ele determină afectarea celulelor hepatice sau interferența cu fluxul de bilă. De aceea, niciunul dintre aceste teste nu permite clinicianului să evalueze cu acuratețe capacitatea funcțională totală a ficatului.

Pentru a crește sensibilitatea și specificitatea testelor de laborator în detectarea bolii hepatice, este mai bine să fie utilizate într-o baterie de teste. Testele frecvent utilizate în practica clinică includ bilirubina, aminotransferazele, fosfataza alcalină, albumina și timpul de protrombină. Când mai mult de unul dintre aceste teste oferă rezultate anormale sau rezultatele sunt încontinuu anormale la determinări diferite, probabilitatea unei afecțiuni hepatice este mare. Când toate testele sunt normale, probabilitatea de a rata o afecțiune hepatică ascunsă este mică.

Când sunt evaluați pacienții cu afecțiuni hepatice, este util ca aceste teste să fie grupate în categorii generale. Clasificarea pe care am considerat-o cea mai utilă este redată în acest capitol.

TESTE BAZATE PE FUNCȚIILE DE DETOXIFICARE ȘI EXCREȚIE

Bilirubina serică

(Vezi și Cap. 8) Bilirubina, un produs de descompunere a inelului porfirinic din proteinele care conțin hem, se află în sânge în două forme: conjugată și neconjugată. Fracțiunea neconjugată, denumită și *fracțiune indirectă*, este insolubilă în apă și este legată de albumină în sânge. Bilirubina conjugată (directă) este fracția solubilă în apă și, prin urmare, poate fi excretată prin rinichi. Atunci când este măsurată prin metoda originală van den Bergh modificată, valorile normale ale bilirubinei totale serice sunt raportate între 1 și 1,5 mg/dL, cuprinse între 0,2 și 0,9 mg/dL la 95% din populația normală. Dacă fracția directă este mai mică de 15% din total, bilirubina poate fi considerată ca fiind toată indirectă. Cea mai frecvent raportată limită superioară a normalului pentru bilirubina conjugată sunt de 0,3 mg/dL.

Creșterea fracțiunii neconjugate a bilirubinei este rareori cauzată de bolile hepatice. Creștere izolată a bilirubinei neconjugate este observată în primul rând în afecțiunile hemolitice și într-un număr de afecțiuni genetice precum sindroamele Crigler-Najjar și Gilbert (Cap. 8). Hiperbilirubinemia neconjugată izolată (bilirubina crescută, dar < 15% directă) trebuie să determine o evaluare rapidă a hemolizei (**Fig. 36-1**). În absența hemolizei, o hiperbilirubinemie izolată, neconjugată, la un pacientul altfel sănătos poate fi atribuită sindromului Gilbert și nu mai este necesară nicio altă evaluare ulterioară.

În schimb, hiperbilirubinemia conjugată implică aproape întotdeauna afectarea ficatului sau a tractului biliar. Etapa care limitează metabolizarea bilirubinei nu este conjugarea bilirubinei, ci transportul bilirubinei conjugate în canaliculii biliari. De aceea, creșterea fracției conjugate poate fi observată în orice tip de afecțiune hepatică. În cele mai multe boli hepatice, atât fracțiile conjugate cât și cele

Scanned with OKEN Scanner

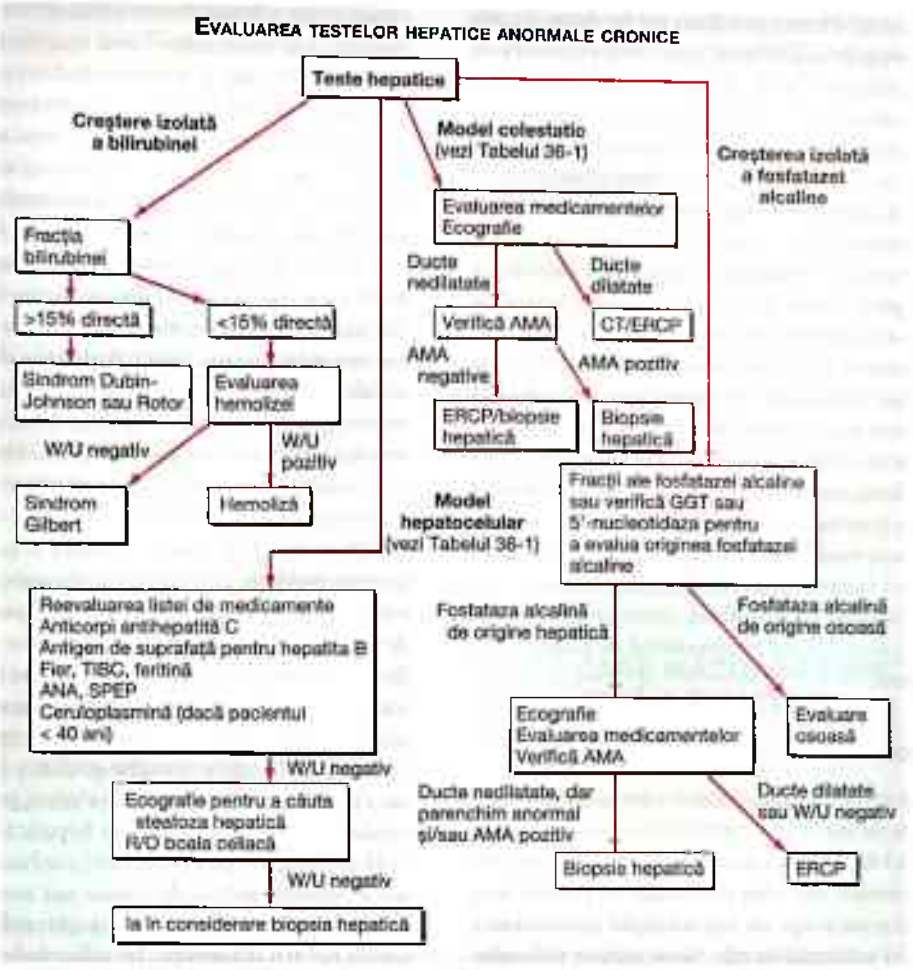


FIGURA 36-1

Algoritm pentru evaluarea testelor hepatice anormale cronice. AMA anticorpi antimitocondriali; ANA anticorpi antinucleari; CT computer tomograf; ERCP, colangiopancreatoscopie endoscopică retrogradă; GGT, γ-glutamil transpeptidaza; SPEP electroforeza proteinelor serice; TIBC, capacitatea totală de legare a fierului, W/U testare.

neconjugate ale bilirubinei tind să fie crescute. Cu excepția prezenței unei hiperbilirubinemii pur neconjugate, fracționarea bilirubinei este rareori utilă în determinarea cauzei icterului.

Deși gradul de creștere a bilirubinei serice nu a fost evaluat critic ca un marker de prognostic, el este important într-o serie de afecțiuni. În hepatita virală, cu cât bilirubina serică este mai mare, cu atât mai mare este distrucția hepatocelulară. Bilirubina serică totală se corelează cu rezultatele scăzute din hepatita alcoolică. De asemenea, este o componentă importantă a scorului MELD – modelul afecțiunilor hepatice în stadiul terminal, un instrument folosit pentru a estima supraviețuirea pacienților cu boală hepatică în stadiu terminal. Creșterea bilirubinei serice totale la pacienții cu boli hepatice induse de medicamente indică o leziune mai severă.

Bilirubina urinară

Bilirubina neconjugată se leagă întotdeauna de albumină în ser și nu este filtrată de rinichi. De aceea, orice bilirubină găsită în urină este bilirubină conjugată; prezența bilirubinuriei sugerează o boală hepatică. Un test dipstick urinar poate, teoretic, oferi aceleași informații ca și fracțiile bilirubinei serice. Acest test este aproximativ 100% exact. Fenotiazinele pot da un rezultat fals pozitiv la Ictotest tablet. La pacienții care se recuperează după icter, bilirubina urinară se normalizează înaintea bilirubinei serice.

Amoniacul seric

Amoniacul este produs în organism în cursul metabolismului proteic normal de către bacteriile intestinale, în

Scanned with OKEN Scanner

special cele din colon. Ficatul joacă un rol în detoxificarea amoniacului convertindu-l la uree, care este excretată de rinichi. Mușchii striați joacă, de asemenea, un rol în detoxificarea amoniacului, care este combinat cu acidul glutamic pentru a forma glutamina. Pacienții cu boală hepatică avansată prezintă în mod tipic o scădere semnificativă a masei musculare care contribuie probabil la hiperamoniemie la acești pacienți. Unii medici utilizează amoniacul seric pentru a detecta encefalopatia sau pentru monitorizarea funcției hepatice sintetice, deși utilizarea sa pentru oricare dintre acestea prezintă probleme. Este o foarte slabă corelație între prezența sau severitatea encefalopatiei acute și creșterea amoniacului sangvin; poate fi ocazional utilă pentru identificarea pacienților cu boală hepatică ocultă la pacienții cu status mental modificat. De asemenea, este o slabă corelație între amoniacul seric și funcția hepatică. Amoniacul poate fi crescut la pacienții cu hipertensiune portală severă și șunt vascular portal în jurul ficatului chiar și în prezența unei funcții hepatice normale sau aproape normale. S-a demonstrat că nivelurile crescute ale amoniacului arterial se corelează cu prognosticul în insuficiența hepatică fulminantă.

Enzimele serice

Ficatul conține mii de enzime, dintre care unele sunt, de asemenea, prezente în ser în concentrații foarte mici. Aceste enzime nu au nicio funcție cunoscută în ser și se comportă ca și alte proteine serice. Ele sunt distribuite în plasmă și în lichidul interstițial și au timpi de înjumătățire caracteristici, care sunt de obicei măsurați în zile. Sunt puține informații despre catabolismul enzimelor serice, deși acestea sunt, probabil, eliminate de celule în sistemul reticuloendotelial. Se consideră că creșterea activității unei enzime anume în ser reflectă în primul rând rata crescută de intrare în ser din celulele deteriorate ale ficatului.

Testele pentru enzimele serice pot fi grupate în trei categorii: (1) enzime a căror creștere în ser reflectă deteriorarea hepatocitelor, (2) enzime a căror creștere în ser reflectă colestaza și (3) teste enzimatice care nu se potrivesc cu precizie în niciun model.

Enzimele care reflectă deteriorarea hepatocitelor

Aminotransferazele (transaminazele) sunt indicatori sensibili ai leziunilor celulelor hepatice și sunt cele mai utile în recunoașterea bolilor hepatocelulare acute, cum ar fi hepatita. Acestea includ aspartat aminotransferaza (AST) și alanin aminotransferaza (ALT). AST se găsește în ficat, mușchiul cardiac, mușchii scheletici, rinichi, creier, pancreas, plămâni, leucocite și eritrocite în ordinea descrescătoare a concentrației. ALT este găsit în primul rând în ficat și este, prin urmare, un indicator mai specific al leziunii hepatice. Aminotransferazele sunt prezente în mod normal în ser în concentrații scăzute. Aceste enzime sunt eliberate în sânge în cantități mai mari atunci când apar deteriorări ale membranei celulei hepatice, determinând creșterea permeabilității. Necroza celulelor hepatice, nu este necesară pentru eliberarea aminotransferazelor și este o corelație slabă între gradul de deteriorare a celulelor hepatice și nivelul transaminazelor. Astfel, creșterea absolută a transaminazelor nu are nicio semnificație prognostică în tulburările hepatocelulare acute.

Limitele normale pentru aminotransferaze variază foarte mult între laboratoare, dar, în general, sunt 10–40 U/L. Variația dintre laboratoare ale limitei normale apare din motive tehnice; nu există standarde de referință pentru a stabili limitele superioare normale pentru ALT și AST. Unii au recomandat revizuiri ale limitelor normale ale aminotransferazelor ajustate pentru sex și IMC, dar alții au observat costurile potențiale și beneficiile neclare pentru punerea în aplicare a acestei schimbări.

Orice tip de leziune a celulei hepatice poate provoca creșteri modeste ale aminotransferazelor serice. Niveluri de până la 300 U/L sunt nespecifice și pot apărea în orice tip de tulburări hepatice. Creșteri minime ale ALT la donatorii de sânge asimptomatici indică rareori boli hepatice severe; studiile au arătat că boala ficatului gras este explicația cea mai probabilă. Creșteri mari, de exemplu aminotransferaze > 1 000 U/L, apar aproape exclusiv în tulburările asociate cu leziuni extinse hepatocelulare, precum (1) hepatitele virale, (2) leziunea ischemică hepatică (hipotensiune arterială prelungită sau insuficiență cardiacă acută) sau (3) leziunea hepatică indusă de toxine sau medicamente.

Modelul de creștere a aminotransferazelor poate fi de ajutor pentru diagnostic. În tulburările hepatocelulare cele mai acute, ALT este mai mare sau egal cu AST. Deși raportul AST/ALT este de obicei mai mic de 1 la pacienții cu hepatită cronică virală și boala ficatului gras non-alcoolic, un număr de grupuri au menționat că, atunci când apare ciroza, acest raport este > 1. Un raport ALT/AST > 2/1 este sugestiv, în timp ce un raport > 3/1 este extrem de sugestiv pentru boala hepatică alcoolică. AST în boala hepatică alcoolică este rareori > 300 U/L și ALT este adesea normal. Un nivel scăzut de ALT în ser este cauzat de un deficit indus de alcool al piridoxal fosfatului.

În icterul obstructiv, aminotransferazele nu sunt, de obicei, foarte crescute. Apare o singură excepție notabilă în timpul fazei acute de obstrucție biliară cauzată de trecerea unui calcul în canalul biliar comun. În această situație, aminotransferazele pot fi pe o perioadă scurtă 1 000–2 000 U/L. Cu toate acestea, nivelurile de transaminaze scad rapid, iar testele funcției hepatice evoluează rapid într-un model tipic de colestază.

Enzimele care reflectă colestaza

Activitatea a trei enzime – fosfataza alcalină, 5'-nucleotidaza și γ-glutamil transpeptidaza (GGT) – este de obicei crescută în colestază. Fosfataza alcalină și 5'-nucleotidaza se

Scanned with OKEN Scanner

găsesc în sau în apropierea membranelor canaliculare biliare ale hepatocitelor, în timp ce GGT este localizat în reticulul endoplasmatic și în celulele epiteliale ale ductului biliar. Reflectând localizarea sa mai difuză în ficat, creșterea GGT în ser este mai puțin specifică pentru colestază decât sunt creșterile fosfatazei alcaline sau ale 5'-nucleotidazei. Unii au pledat pentru utilizarea GGT pentru a identifica pacienții ce consumă alcoolul pe ascuns. Lipsa de specificitate face utilizarea sa în această situație discutabilă.

Fosfataza alcalină serică normală constă din mai multe izoenzime distincte găsite în ficat, os, placentă și, mai puțin frecvent, în intestinul subțire. Pacienții peste 60 de ani pot avea o fosfatază alcalină ușor crescută (1-1½ x normalul), în timp ce persoanele cu grupă de sânge O și B pot avea o creștere de fosfatază alcalină serică după o masă grasă ca urmare a afluxului de fosfatază alcalină intestinală în sânge. De asemenea, nu este patologică o creștere la copiii și adolescenții ce trec printr-o creștere rapidă, din cauza fosfatazei alcaline osoase și în perioada terminală a sarcinilor normale din cauza afluxului de fosfatază alcalină placentară.

Creșterea fosfatazei alcaline derivate din ficat nu este în totalitate specifică pentru colestază și o creștere mai mică decât de trei ori normalul poate fi văzută în aproape orice tip de boală hepatică. Creșteri mai mari de patru ori normalul ale fosfatazei alcaline apar în principal la pacienții cu tulburări hepatice colestazice, boli hepatice infiltrative, precum cancer și amiloidoză și afecțiuni osoase caracterizate de un turn-over osos rapid (de exemplu, boala Paget). În bolile osoase, creșterea este cauzată de cantitățile majorate ale izoenzimelor osoase. În bolile hepatice, creșterea apare aproape întotdeauna din cauza cantităților crescute de izoenzime hepatice.

În cazul în care o fosfatază alcalină serică crescută este singura constatare anormală la o persoană aparent sănătoasă sau în cazul în care gradul de creștere este mai mare decât cel așteptat în cadrul clinic, identificarea sursei de izoenzime mărite este de ajutor (Fig. 36-1). Această problemă poate fi abordată în mai multe moduri. Primul, și cel mai precis, este fracționarea fosfatazei alcaline prin electroforeză. A doua abordare se bazează pe observația că fosfataza alcalină din țesuturile individuale diferă în sensibilitate la inactivarea prin căldură. Descoperirea unui nivel ridicat al fosfatazei alcaline la un pacient cu o fracțiune stabilă la căldură sugerează că placenta sau o tumoră este sursa creșterii enzimei în ser. Susceptibilitatea la inactivarea prin căldură crește, respectiv, pentru fosfataza alcalină intestinală, hepatică și osoasă, osul fiind de departe cel mai sensibil. Al treilea, cel mai justificat și abordarea cea mai disponibilă implică măsurarea 5'-nucleotidazei sau GGT serice. Aceste enzimele sunt rareori crescute în alte condiții decât boala hepatică.

În lipsa unui icter sau a aminotransferazelor crescute, o fosfatază alcalină mărită de origine hepatică, de multe ori, dar nu întotdeauna, sugerează colestaza timpurie și, mai rar, infiltrarea hepatică prin tumoră sau granulom. Alte afecțiuni care determină creșteri izolate ale fosfatazei alcaline includ boala Hodgkin, diabetul zaharat, hipertiroidismul, insuficiența cardiacă congestivă, amiloidoza și boala inflamatorie intestinală.

Nivelul seric al creșterii fosfatazei alcaline nu este de ajutor pentru a distinge între colestaza intrahepatică și extrahepatică. Nu este nicio diferență esențială între valorile găsite în icterul obstructiv cauzat de cancer, calcul în ductul biliar, colangita sclerozante sau strictura ductului biliar. Valorile sunt crescute în mod similar la pacienții cu colestază intrahepatică din cauza hepatitei induse medicamentos, a cirozei biliare primare, respingerii ficatului transplantat și, rareori, a steatohepatitei induse de alcool. Valorile sunt, de asemenea, foarte mult crescute în tulburările hepato-biliare observate la pacienții cu SIDA (de exemplu, colangiopatia SIDA din cauza citomegalovirusului sau infecției cu cryptosporidii și tuberculoza cu implicarea hepatică).

TESTE CARE MĂSOARĂ FUNCȚIA DE BIOSINTEZĂ A FICATULUI

Albumina serică

Albumina serică este sintetizată exclusiv de hepatocite. Albumina serică are un timp lung de înjumătățire: 18-20 zile, cu circa 4% degradată zilnic. Din cauza acestui turn-over lent, albumina serică nu este un bun indicator al insuficienței hepatice ușoare sau acute; sunt observate doar schimbări minime ale albuminei serice în afecțiuni hepatice acute precum hepatita virală, hepatotoxicitatea legată de medicamente și icterul obstructiv. În hepatită, nivelul de albumină < 3 g/dL ar trebui să crească posibilitatea unei boli hepatice cronice. Hipoalbuminemia este mai frecventă în tulburările hepatice cronice precum ciroza și, de obicei, reflectă leziuni hepatice severe și scăderea sintezei albuminei. O excepție este pacientul cu ascită la care sinteza poate fi normală sau chiar crescută, dar nivelurile sunt scăzute din cauza volumului crescut de distribuție. Cu toate acestea, hipoalbuminemia nu este specifică pentru boala hepatică și poate să apară în malnutriția proteică de orice cauză, precum și în enteropatiile cu pierdere de proteine, sindrom nefrotic și infecții cronice care sunt asociate cu creșteri prelungite ale nivelurilor serice ale interleukinei 1 și/sau ale factorului de necroză tumorală, citokine care inhibă sinteza albuminei. Albumina serică nu ar trebui măsurată pentru screening la pacienții la care nu există nicio suspiciune de boală hepatică. Un studiu general clinic medical al unor pacienți consecutivi la care nu există indicații pentru măsurarea albuminei a arătat că, în timp ce 12% dintre aceștia au avut rezultatele anormale ale testelor, constatarea a avut o importanță clinică de doar 0,4%.

Scanned with OKEN Scanner

Globulinele serice

Globulinele serice sunt un grup de proteine alcătuit din γ globuline (imunoglobuline) produse de limfocitele B și α și β globuline produse în principal în hepatocite. γ globulinele sunt crescute în boala hepatică cronică precum hepatita cronică și ciroza. În ciroză, concentrația crescută a gama globulinei serice este cauzată de creșterea sintezei de anticorpi, dintre care unii sunt îndreptați împotriva bacteriilor intestinale. Aceasta apare deoarece ficatul cirotic nu poate să elimine antigenele bacteriene care, în mod normal, ajung la ficat prin circulația hepatică.

Creșterile în concentrația de izotipuri specifice ale γ globulinelor sunt de multe ori de ajutor în recunoașterea anumitor boli hepatice cronice. Creșterea difuză policlonală a nivelului de IgG apare în hepatita autoimună; creșteri > 100% ar trebui să alerteze medicul de această posibilitate. Creșteri ale nivelurilor IgM sunt frecvente în ciroza biliară primitivă, în timp ce creșterea nivelurilor de IgA apare în bolile hepatice alcoolice.

FACTORII DE COAGULARE

Cu excepția factorului VIII, care este produs de celulele endoteliale vasculare, factorii de coagulare ai sângelui sunt produși exclusiv în hepatocite. Timpii lor serici de înjumătățire sunt mult mai scurți decât ai albuminei, variind de la 6 ore pentru factorul VII la 5 zile pentru fibrinogen. Din cauza turn-overului lor rapid, măsurarea factorilor de coagulare este singura cea mai bună măsurătoare acută a funcției de sinteză hepatice și de ajutor atât în diagnosticul, cât și în evaluarea prognosticului bolii acute a parenchimului hepatic. Util pentru acest scop este timpul de protrombină seric, care măsoară în mod colectiv factorii II, V, VII și X. Biosinteza factorilor II, VII, IX, X depinde de vitamina K. Raportul normalizat internațional (INR) este folosit pentru a exprima gradul de anticoagulare în terapia cu warfarină. INR standardizează măsurarea timpului de protrombină în funcție de caracteristicile tromboplastinei reactive utilizate într-un anumit laborator care este exprimat ca index internațional de sensibilitate (*International Sensitivity Index* – ISI); ISI este apoi utilizat în calcularea INR. Deoarece ISI este validat numai pentru pacienții cu antagoniști ai vitaminei K, a existat o preocupare cu privire la validitatea utilizării sale pentru pacienții cu boli hepatice cronice.

Timpul de protrombină poate fi crescut în hepatită și ciroză, precum și în tulburările care determină deficit de vitamină K, precum icterul obstructiv sau sindromul de malabsorbție de grăsimi. Prelungirea marcată a timpului de protrombină > 5 s peste control și necorectat prin administrare parenterală de vitamina K este un semn de prognostic nefavorabil în hepatita virală acută și în alte boli hepatice cronice sau acute. INR-ul, împreună cu bilirubina serică totală și creatinina, sunt componente ale scorului MELD utilizat pentru a repartiza organele pentru transplantul hepatic.

ALTE TESTE DIAGNOSTICE

În timp ce testele pot orienta medicul spre o categorie de boli hepatice, procedurile și testele radiologice suplimentare sunt de multe ori necesare pentru a face un diagnostic corect, așa cum este prezentat în Fig. 36-1. Două dintre cele mai frecvent utilizate teste auxiliare sunt revizuite aici.

Biopsia hepatică percutanată

Biopsia percutanată a ficatului este un procedeu sigur care poate fi ușor realizat la patul pacientului cu anestezie locală și ghidaj ecografic. Biopsia hepatică este de valoare dovedită în următoarele situații: (1) boală hepatocelulară de cauză incertă, (2) hepatită prelungită cu posibilitatea de hepatită cronică activă, (3) hepatomegalie neexplicată, (4) splenomegalie inexplicabilă, (5) defecte de umplere hepatică la imagistica radiologică, (6) febră de origine necunoscută, (7) stadializarea limfomului malign. Biopsia hepatică este cea mai precisă în tulburările care determină schimbări difuze în întreg ficatul și este supusă erorii de eșantionare în tulburările infiltrative focale precum metastazele hepatice. Biopsia hepatică nu ar trebui să fie procedura inițială în diagnosticul de colestază. Arborele biliar ar trebui să fie în primul rând evaluat pentru semne de obstrucție. Contraindicații la efectuarea unei biopsii percutanate hepatice includ ascita și INR prelungit semnificativ. În aceste condiții, biopsia poate fi realizată prin abord transjugular.

Ecografia

Ecografia este primul test de diagnostic utilizat la pacienții ale căror teste hepatice sugerează colestază, pentru a investiga prezența unui arbore biliar dilatat intrahepatic sau extrahepatic și pentru a identifica calculii biliari. În plus, arată leziuni hepatice ocupatoare de spațiu, permite clinicianului de a distinge între formațiunile chistice și solide și ajută la biopsiile percutanate directe. Ecografia cu Doppler poate detecta permeabilitatea venei porte, a arterei hepatice și a venei hepatice și determină direcția fluxului de sânge. Acesta este primul test recomandat la pacienții cu suspiciune de sindrom Budd-Chiari.

UTILIZAREA TESTELOR HEPATICE

Așa cum s-a menționat anterior, cel mai bun mod de a crește sensibilitatea și specificitatea testelor de laborator în detectarea bolii hepatice este de a utiliza o baterie de teste care include aminotransferazele, fosfataza alcalină, bilirubina, albumina și timpul de protrombină alături de utilizarea judicioasă a altor teste descrise în acest capitol. **Tabelul**

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 36-1

MODELE DE TESTE HEPATICE ÎN AFECȚIUNILE HEPATOBILIARE

TIPUL AFECȚIUNII	BILIRUBINA	AMINOTRANSFERAZE	FOSFATAZA ALCALINĂ	ALBUMINA	TIMPUL DE PROTROMBINĂ
Hemoliză/sindrom Gilbert	Normală până la 86 µmol/L (5 mg/dL) 85% dată de fracția indirectă Fără bilirubinurie	Normal	Normal	Normal	Normal
Necroza hepatocelulară acută (hepatită virală sau medicamentoasă, hepatotoxine, insuficiență cardiacă acută)	Ambele fracții pot fi crescute Vârful urmează de obicei aminotransferazele Bilirubinurie	Crescute adesea > 500 UI ALT > AST	Normal până la < de trei ori normalul	Normal	De obicei, normal. Dacă > 5 x normalul și nu se corectează prin vitamina K parenterală, sugerează prognostic nefavorabil
Afecțiuni cronice hepatocelulare	Ambele fracții pot fi crescute Bilirubinurie	Crescute, dar adesea < 300 UI	Normal până la < 3 x normalul	Adesea, scăzut	Adesea, prelungit Nu se corectează cu vitamina K parenteral
Hepatită alcoolică Ciroză	Ambele fracții pot fi crescute Bilirubinurie	AST:ALT > 2 sugerează hepatită alcoolică sau ciroză	Normal până la < 3 x normalul	Adesea, scăzut	Adesea, prelungit Nu se corectează cu vitamina K parenteral
Colestază intra- sau extrahepatică (icter obstructiv)	Ambele fracții pot fi crescute Bilirubinurie	Normal până la o creștere moderată Rareori > 500 UI	Crescut, adesea > 4 x normalul	Normal, excepție cronic	Normal Dacă este prelungit, se corectează cu vitamina K parenteral
Boli infiltrative (tumoră, granuloame), obstrucție parțială a ductului biliar	De obicei, normal	Normal spre ușor crescut	Crescut, adesea > 4 x normalul Fracționat sau confirmă originea hepatică cu 5′-nucleotidază sau γ glutamil transpeptidaza	Normal	Normal

36-1 arată cum modelele de teste hepatice pot conduce clinicianul la o categorie de boli care îi va direcționa evaluarea ulterioară. Totuși, este important de reamintit că un singur set de teste hepatice nu va oferi obligatoriu un diagnostic. Adesea este necesară repetarea acestor teste cu ocazii diferite, de-a lungul unor zile sau săptămâni, pentru ca un model diagnostic să apară. Figura 36-1 este un algoritm pentru evaluarea testelor hepatice anormale cronice.

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A VI-A

BOLILE FICATULUI ȘI ALE ARBORELUI BILIAR

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 37

HIPERBILIRUBINEMIILE

Allan W. Wolkoff

METABOLISMUL BILIRUBINEI

Datele despre metabolismul bilirubinei sunt prezentate în Capitolul 8. Însă hiperbilirubinemiile sunt cel mai bine înțelese prin prisma perturbărilor aspectelor specifice ale metabolismului și transportului bilirubinei, iar acestea vor fi revizuite pe scurt în **Fig. 37-1**.

Bilirubina este produsul final al degradării hemului. Aproximativ 70-90% din bilirubină derivă din degradarea hemoglobinei globulelor roșii îmbătrânite. Bilirubina produsă la periferie este transportată la ficat prin plasmă unde, datorită insolubilității sale în soluții apoase, se leagă strâns de albumină. În situații normale, bilirubina este înlăturată din circulație rapid și eficient de către hepatocite. Transferul bilirubinei din sânge în bilă implică patru etape distincte, dar interrelaționate (Fig. 37-1).

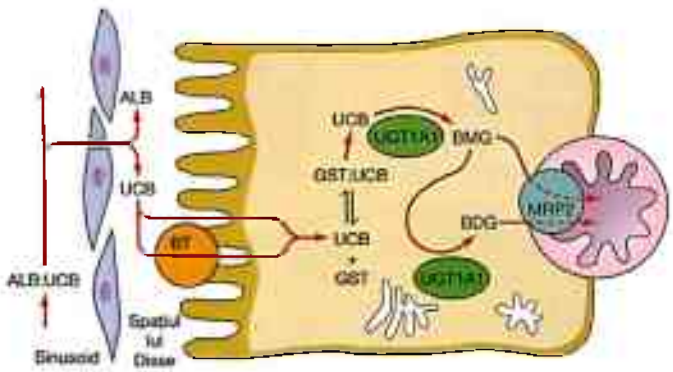


FIGURA 37-1

Transportul hepatocelular al bilirubinei. Bilirubina legată de albumină în sângele sinusoidal trece prin orificiile celulelor endoteliale pentru a ajunge la suprafața hepatocitului, intrând în celulă prin procese facilitate și de difuzie simplo. În celulă, este legată de glutation-S- transferaze și conjugată de bilirubin-UDP-glucuronoziltransferază (UGT1A1) la mono- și diglucuronid, care sunt transportate activ prin membrana canaliculară în bilă. ALB, albumină; BDG, bilirubină diglucuronid; BMG, bilirubină monoglucuronid; BT, transportor de bilirubină propus; GST, glutation-S-transferază; MRP2, proteină 2 asociată rezistenței polimedicamentoase; UCB, bilirubină neconjugată; UGT1A1, bilirubin-UDP-glucuronoziltransferază.

1. *Captarea hepatocelulară*: captarea bilirubinei de hepatocit are o cinetică mediată de un transportor. Deși s-a propus un număr de candidați transportori de bilirubină, transportorul propriu-zis rămâne încă necunoscut.
2. *Legarea intracelulară*: în hepatocit, bilirubina este menținută în soluție prin legarea ca un ligant nonsubstrat la mai multe glutation-S-transferaze, denumite în trecut ligandine.
3. *Conjugare*: bilirubina este conjugată cu una sau două fragmente de acid glucuronic de o UDP-glucoronoziltransferază pentru a forma bilirubină mono- și diglucuronid. Conjugarea desface legătura de hidrogen internă care limitează solubilitatea hidrică a bilirubinei, iar conjugatele glucuronidice rezultate sunt puternic solubile în apă. Conjugarea este obligatorie pentru excreția de bilirubină prin membrana canaliculară biliară în bilă. UDP-glucuronoziltransferazele au fost clasificate în familii de gene pe baza gradului de omologie din ARNm pentru diferite izoforme. Acelea care conjugă bilirubina și alte substraturi au format familia *UGT1*. Acestea sunt exprimate de la un singur complex de gene prin utilizarea unui promoter alternativ. Acest complex de gene conține mai mulți exoni substrat-specifici denumiți A1, A2 etc. (**Fig. 37-2**), fiecare cu propriul promoter și fiecare codificând jumătatea aminoterminală a unei izoforme specifice. În plus, există patru exoni comuni (exonii 2-5) care codifică jumătatea de carboxil-terminală a tuturor izoformelor *UGT1*. Diferiți exoni codifică locurile de legare ale substratului agliconic specific pentru fiecare izoformă, în timp ce exonii comuni codifică locul de legare pentru donorul de zahăr, acidul glucuronic-UDP, și domeniul transmembranar. Exonul A1 și cei patru exoni comuni, denumiți colectiv gena *UGT1A1* (Fig 37-2),

Scanned with OKEN Scanner

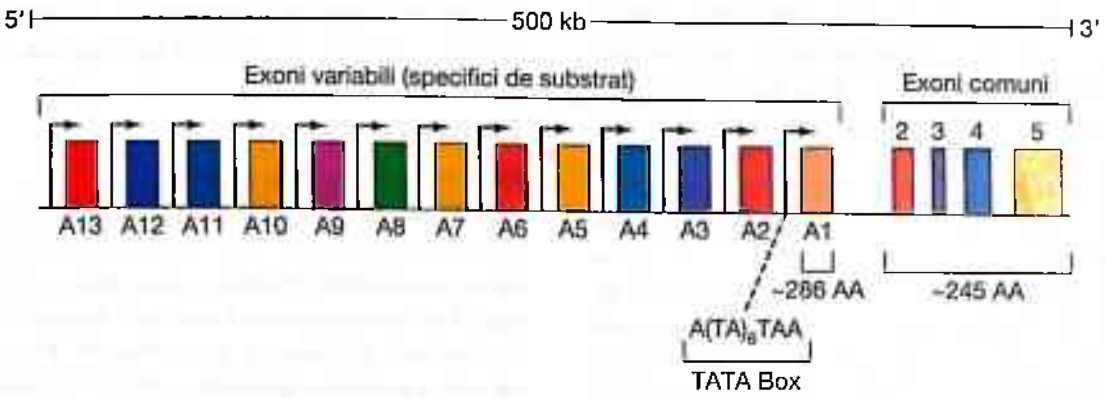


FIGURA 37-2

Organizarea structurală a complexului genetic uman *UGT1*. Acest complex extins pe cromozomul 2 conține cel puțin 13 exoni specifici substratului (A1, A2 etc.). Având în vedere că patru dintre aceștia sunt pseudogene, sunt exprimate nouă izoforme UGT1 cu specificații de substrat diferite. Fiecare exon 1 are propriul promoter și codifică substratul amino-terminal specific pentru aproximativ 286 de aminoacizi ale diferitelor UGT1 izoforme codificate și exonii comuni 2-5 care codifică 245 de aminoacizi carboxil-terminali comuni tuturor izoformelor. ARNm pentru izoforme specifice sunt asamblați prin alipirea unui anumit prim exon, cum ar fi exonul A1 specific bilirubinei, cu exonii 2-5. Mesajul rezultat codifică o enzimă completă, în acest caz bilirubin-UDP-glucuronoziltransferaza (UGT1A1). Mutațiile în primul exon afectează doar o singură izoformă. Cele din exonii 2-5 afectează toate enzimele codificate prin complexul UGT1.

codifică enzima esențială fiziologic, bilirubin-UDP-glucuronoziltransferază (UGT1A1). Un corolar funcțional al organizării genei *UGT1* este acela că o mutație într-unul dintre primii exoni va afecta doar o singură izoformă a enzimei. Pe de altă parte, o mutație în exonii 2-5 va altera toate izoformele codificate prin complexul genei *UGT1*.

4. *Excreția biliară*: bilirubina mono- și diglucuronid sunt excretate prin membrana canaliculară plasmatică în canaliculele biliare printr-un proces de transport ATP-dependent mediat de proteina din membrana canaliculară denumită *proteină 2 asociată rezistenței plurimedicamentoase* (MRP2). Mutațiile MRP2 determină sindromul Dubin-Johnson (vezi mai jos).

ASPECTE EXTRAHEPATICE ALE DISPUNERII BILIRUBINEI

Bilirubina în intestin

După secretarea în bilă, bilirubina conjugată ajunge în duoden și trece prin tractul intestinal fără a fi reabsorbită de mucoasa intestinală. O parte semnificativă este convertită, prin metabolism bacterian în stomac, la urobilinogen, compus incolor solubil în apă. Urobilonogenul trece printr-un ciclu enterohepatic. Urobilinogenul neabsorbit de ficat ajunge în circulația sistemică, o parte fiind eliminată de rinichi. Bilirubina neconjugată nu ajunge de regulă în stomac decât la nou-născuți sau prin căi alternative necorespunzător definite, în prezența unei hiperbilirubinemii neconjugate grave [de exemplu, sindromul Crigler-Najjar tip I (CN-I)]. Bilirubina neconjugată care ajunge în intestin este parțial reabsorbită, amplificând orice hiperbilirubinemie subiacentă. Rapoartele recente indică faptul că administrarea orală a fosfatului de calciu cu sau fără orlistat, care inhibă lipaza, poate constitui o metodă eficientă pentru a întrerupe ciclul enterohepatic al bilirubinei cu scopul de a reduce nivelurile de biliubină serică în această situație. Deși administrarea de orlistat timp de 4-6 săptămâni la 16 pacienți cu sindromul Crigler-Najjar s-a asociat cu o scădere de 10-20% a bilirubinei din sânge la 7 pacienți, costul și efectele secundare (de exemplu, diaree) pot împiedica micul beneficiu ce poate fi atins prin acest tratament.

Excreția renală a bilirubinei conjugate

Bilirubina neconjugată nu este excretată în urină pentru că prezintă o legătură de albumină prea strânsă pentru filtrarea glomerulară și nu există un mecanism tubular pentru secreția renală. Pe de altă parte, bilirubina conjugată este filtrată în glomerul și poate apărea în urină în afecțiunile caracterizate de creșterea bilirubinei conjugate din circulație.

AFECȚIUNI ALE METABOLISMULUI BILIRUBINEI CARE DETERMINĂ HIPERBILIRUBINEMIE CONJUGATĂ

CREȘTEREA PRODUCȚIEI DE BILIRUBINĂ

Hemoliza

Distrugerea sporită a eritrocitelor determină creșterea turnoverului bilirubinei și hiperbilirubinemie neconjugată; hiperbilirubinemia este de regulă modestă în prezența unei

Scanned with OKEN Scanner

funcții normale a ficatului. În particular, măduva hematopoietică nu poate crește decât de opt ori producția de eritrocite ca răspuns la un stres hemolitic. Prin urmare, hemoliza singură nu poate avea ca rezultat o hiperbilirubinemie susținută mai mare de ~ 68 µmol/L (4 mg/dL). Valori mai mari implică o disfuncție hepatică concomitentă. Când hemoliza este unica anormalitate la o persoană sănătoasă, rezultatul este o hiperbilirubinemie neconjugată pură cu o fracție de reacție directă așa cum este măsurată într-un laborator clinic standard ≤ 15% din bilirubina totală serică. În prezența unei boli sistemice, care poate include un grad de disfuncție hepatică, hemoliza poate produce o componentă de hiperbilirubinemie conjugată care se adaugă unei concentrații de bilirubină neconjugată crescută. Hemoliza prelungită poate determina precipitarea sărurilor de bilirubină în vezicula biliară sau în arborele biliar, determinând formarea de calculi biliari în care mai degrabă bilirubina decât colesterolul reprezintă componentul major. Acești calculi pigmentari pot produce colecistită acută sau cronică, obstrucție biliară sau orice altă consecință asupra tractului biliar a bolii calculoase.

Eritropoieza ineficientă

În timpul maturizării eritroidului, cantități mici de hemoglobină pot fi pierdute la momentul extruziunii nucleare, iar o parte dintre celulele eritroide care se dezvoltă este distrusă în măduva hematopoietică. Aceste procese valorifică de regulă o mică parte din bilirubina produsă. În anumite afecțiuni, inclusiv talasemia majoră, anemiile megaloblastice cauzate de deficiența de acid folic sau vitamină B_{12}, porfiria eritropoietică congenitală, intoxicația cu plumb și diferite anemii congenitale și diseritropoietice dobândite, fracțiunea de bilirubină totală derivată din eritropoieză ineficientă este crescută, ajungând la 70% din total. Aceasta ar putea fi suficientă pentru a produce grade modeste de hiperbilirubinemie neconjugată.

Diverse

Degradarea hemoglobinei din colecțiile extravasculare de eritrocite cum ar fi cele prezente în infarctele tisulare masive sau hematoamele mari pot determina tranzitor hiperbilirubinemie neconjugată.

REDUCEREA ELIMINĂRII BILIRUBINEI HEPATICE

Scăderea captării hepatice

Scăderea captării hepatice pare să contribuie la hiperbilirubinemia neconjugată din sindromul Gilbert (GS), deși baza moleculară pentru această constatare rămâne neclară (vezi mai jos). Mai multe medicamente, inclusiv acidul flavaspidic, novobiocina și rifampicina, precum și diferiți agenți de contrast colecistografic, au fost raportate a inhiba captarea de bilirubină. Hiperbilirubinemia neconjugată rezultantă se rezolvă la oprirea administrării medicamentului cauzator.

Conjugare afectată

Icterul neonatal fiziologic

Bilirubina produsă de făt este absorbită de placentă și eliminată prin ficatul matern. Imediat după naștere, ficatul nou-născutului trebuie să absoarbă și să excrete bilirubina. Însă multe procese fiziologice hepatice sunt dezvoltate incomplet la naștere. Nivelurile UGT1A1 sunt reduse, iar căile excretoare alternative permit trecerea bilirubinei neconjugate în intestin. Având în vedere că flora intestinală care transformă bilirubina în urobilinogen este, de asemenea, nedezvoltată, rezultă o circulație enterohepatică a bilirubinei neconjugate. În consecință, majoritatea nou-născuților dezvoltă o ușoară hiperbilirubinemie neconjugată în zilele 2-5 după naștere. Nivelurile de vârf sunt de regulă < 85-170 µmol/L (5-10 mg/dL) și se reduc la concentrațiile normale adulte în termen de două săptămâni, ca mecanisme necesare pentru maturizarea dispunerii bilirubinei. Prematuritatea, adesea asociată cu imaturitatea mai profundă a funcției hepatice și a hemolizei, poate determina niveluri mai ridicate de hiperbilirubinemie neconjugată. O concentrație de bilirubină neconjugată care crește rapid sau niveluri absolute > 340 µmol/L (20 mg/dL) reprezintă pentru nou-născut un risc de encefalopatie bilirubinică sau icter nuclear. În această situație, bilirubina depășește bariera hemato-cerebrală imatură și se depune în ganglionii bazali și alte zone ale creierului. Consecințele merg de la deficite neurologice considerabile la deces. Opțiunile de tratament includ fototerapie, care transformă bilirubina în fotoizomeri solubili în apă excretați direct în bilă, și exsangvinotransfuzia. Mecanismele canaliculare responsabile de excretarea bilirubinei sunt de asemenea imature la naștere, iar maturizarea lor poate apărea după cea a UGT1A1; aceasta poate determina o hiperbilirubinemie neonatală conjugată tranzitorie, în special la nou-născuții cu hemoliză.

Defecte de conjugare dobândite

O reducere modestă a capacității de conjugare a bilirubinei se poate constata în hepatita în stadiu avansat sau ciroză. Însă, în această situație, conjugarea este mai bine păstrată decât alte aspecte ale dispunerii bilirubinei cum ar fi excreția canaliculară. Mai multe medicamente, inclusiv pregnanediol, novobiocina, cloramfenicolul și gentamicină, pot produce hiperbilirubinemie neconjugată prin inhibarea activității UGT1A1. Conjugarea bilirubinei poate fi inhibată de anumiți acizi grași care sunt prezenți în laptele matern, însă nu și în serul mamelor ai căror copii prezintă hiperbilirubinemie neonatală în exces (*icter de lapte matern*). Alternativ, circulația enterohepatică a bilirubinei la acești nou-născuți poate fi crescută. Un studiu recent a corelat conținutul factorului de creștere epidermic al laptelui matern cu nivelurile ridicate ale bilirubinei la acești nou-născuți; rămâne însă

Scanned with OKEN Scanner

să se stabilească relația cauză-efect. Patogeneza icterului de lapte matern pare a fi diferită de cea a hiperbilirubinemiei neonatale familiale tranzitorii (sindromul Lucey-Driscoll), în care este un inhibitor UGT1A1 în serul matern.

DEFECTE EREDITARE ÎN CONJUGAREA BILIRUBINEI

Au fost recunoscute trei afecțiuni familiale caracterizate de diferite grade de hiperbilirubinemie neconjugată. Caracteristicile clinice definitorii ale fiecăreia sunt descrise mai jos (**Tabelul 37-1**). Deși aceste afecțiuni au fost recunoscute de decenii că prezintă diferite grade de deficiență în capacitatea de a conjuga bilirubina, descoperirile recente din biologia moleculară a complexului genei *UGT1* au elucidat interrelațiile și au clarificat caracteristicile confuze în trecut.

Sindromul Crigler-Najjar tip I

CN-I este caracterizat prin hiperbilirubinemie neconjugată de aproximativ 340-765 µmol/L (20-45 mg/dL), care apare în perioada neonatală și persistă pe durata vieții. Alte teste biochimice hepatice convenționale (aminotransferazele serice și fosfataza alcalină) sunt normale și nu există dovezi de hemoliză. Histologia hepatică este, de asemenea, esențialmente normală cu excepția prezenței ocazionale a elementelor biliare în canaliculi. Glucuronidele bilirubinice sunt teoretic absente din bilă și nu există nicio expresie constitutivă detectabilă a activității UGT1A1 în țesutul hepatic. Nici activitatea UGT1A1, nici concentrația serică de bilirubină nu răspunde la administrarea de fenobarbital sau alți inductori enzimatici. În absența conjugării, bilirubina neconjugată se acumulează în plasmă de unde se elimină foarte lent prin căi alternative care includ trecerea directă în bilă și în intestinul subțire. Acestea reprezintă cantitățile mici de urobilinogen găsite în fecale. Bilirubina nu este prezentă în urină. Descrisă prima dată în anul 1952, afecțiunea este rară (prevalență estimată, 0,6-1,0 per milion). Mulți pacienți provin din comunități geografice sau sociale izolate în care consangvinitatea este comună, iar analizele de pedigree indică un model de ereditate autosomală. Majoritatea pacienților (tip IA) prezintă deficiențe în conjugarea glucuronidei unui spectru de substraturi care se adaugă bilirubinei, inclusiv diferite medicamente și alte xenobiotice. Aceste persoane prezintă mutații într-unul dintre exonii comuni (2-5) ai genei *UGT1* (Fig. 37-2). Într-un subset mai mic (tip IB), deficiența este limitată în mare măsură la conjugarea bilirubinei, iar mutația cauzală este în exonul specific bilirubinei A1. Glucuronizarea estrogenă este mediată prin UGT1A1 și este afectată la toți pacienții CN-I. Au fost identificate peste 30 de leziuni genetice diferite ale *UGT1A1* responsabilă de CN-I, inclusiv deleții, inserții, alterări ale sitului de sudare a intronului la donor și acceptor (splicing), exon skipping și mutațiile punctuale care introduc codoane de stopare premature sau modifică aminoacizii esențiali. Caracteristica lor comună este aceea că toți codifică proteine cu absența sau cel mult prezența

TABEL 37-1

CARACTERISTICI DIFERENȚIALE PRINCIPALE ALE SINDROAMELOR GILBERT ȘI CRIGLER-NAJJAR

CARACTERISTICĂ	SINDROMUL CRIGLER-NAJJAR		SINDROMUL GILBERT
	TIP I	TIP II	
Bilirubină totală în se, µmol/L (mg/dL)	310-755 (de regulă > 345) [18-45 (de regulă > 20)]	100-430 (de regulă ≤ 345) [6-25 (de regulă ≤ 20)]	De regulă ≤ 70 µmol/L (≤ 4 mg/dL) în absența postului sau a hemolizei
Analize hepatice de rutină	Normal	Normal	Normal
Reacție la fenobarbital	Nu este cazul	Reducerea bilirubinei cu > 25%	Reducerea bilirubinei la normal
Icter nuclear	Obișnuit	Rar	Nu
Histologie hepatică	Normal	Normal	De regulă, normal; pigmentul lipofuscină crescut la unele persoane
Caracteristicile bilei			
Culoare	Palidă sau incoloră	Pigmentată	Culoare închisă de regulă
Fracții de bilirubină	> 90% neconjugate	Monoconjugate (în medie, 57%)	În principal neconjugate, însă monoconjugate crescute (medie: 23%)
Activitatea bilirubin UDP-glucuronoziltransferazei bilirubină	De regulă, absentă; urme la unii pacienți	Foarte redusă: 0-10% din normal	Redusă: de regulă 10-33% din normal
Ereditate (toate autosomale)	Recesiv	Predominant recesiv	Mutație promoter: recesivă Mutații *missence*: 7 din 8 dominant; 1 raportat recesiv

Scanned with OKEN Scanner

urmelor activității enzimatice a bilirubinei-UDP-glucuronoziltransferazei.

Înainte de disponibilitatea fototerapiei, majoritatea pacienților cu CN-I au decedat din cauza encefalopatiei bilirubinice (icter nuclear) în perioada de sugar sau la începutul copilăriei. Câțiva au trăit până la începutul vieții de adult fără afecțiuni neurologice evidente, deși o testare mai subtilă a indicat de regulă o afecțiune cerebrală ușoară, dar progresivă. În absența transplantului de ficat, decesul a survenit ca urmare a encefalopatiei bilirubinice care, de regulă, urmează unei boli febrile nespecifice. Deși transplantul de hepatocite izolate a fost utilizat într-un număr redus de cazuri de CN-I, transplantul timpuriu de ficat (Cap. 46) rămâne cea mai bună speranță pentru a preveni afecțiunea cerebrală și decesul.

Sindromul Crigler-Najjar tip II (CN-II)

Această afecțiune a fost recunoscută ca o entitate distinctă în anul 1962 și este caracterizată prin hiperbilirubinemie neconjugată în absența anomaliilor altor teste biochimice hepatice convenționale, ale histologiei hepatice sau ale hemolizei. Diferă de CN-I în diferite moduri specifice (Tabelul 37-1): (1) deși există o suprapunere considerabilă, concentrațiile medii de bilirubină sunt reduse în CN-II; (2) în acest sens, CN-II se asociază doar rar cu icterul nuclear; (3) bila este foarte colorată, iar glucuronidele bilirubinice sunt prezente cu o creștere semnificativă, caracteristică a monoglucuronidelor; (4) UGT1A1 din ficat este de regulă prezent la niveluri reduse (≤ 10% din normal), însă poate fi nedetectabilă prin teste mai vechi, mai puțin sensibile; (5) deși se detectează de regulă în copilărie, hiperbilirubinemia nu a fost recunoscută în unele cazuri decât târziu în viață și, într-un caz, la vârsta de 34 de ani. Ca și în cazul CN-I, în majoritatea cazurilor de CN-II apar anomalii în conjugarea altor compuși cum ar fi salicilamida și mentolul, însă, în unele cazuri, defectul apare limitat la bilirubină. Reducerea concentrațiilor de bilirubină din ser cu > 25% ca răspuns la inductorii enzimatici cum ar fi fenobarbitalul face distincția între CN-II și CN-I, deși acest răspuns nu poate fi obținut la sugarii mici și, de regulă, nu este însoțit de inducția măsurabilă a UGT1A1. Concentrațiile de bilirubină pe durata administrării fenobarbitalului nu revin la normal, dar, de regulă, variază în intervalul 51-86 μmol/L (3-5 mg/dL). Deși incidența interului nuclear din CN-II este mică, au apărut cazuri nu doar la sugari, ci și la adolescenți și adulți, de regulă în cazul unei boli intercurente, al postului sau al unui alt factor care crește temporar concentrația de bilirubină serică peste valoarea de bază și reduce nivelurile de albumină serică. Din acest motiv, terapia cu fenobarbital este mult recomandată, o singură doză înainte de culcare fiind adesea suficientă pentru a menține concentrațiile de bilirubină din plasmă în siguranță din punct de vedere clinic.

Peste 77 de mutații diferite ale genei *UGT1* au fost identificate ca provocând CN-I sau CN-II. S-a constatat că aceste mutații missense sunt mai comune la pacienții cu CN-II, așa cum s-ar fi așteptat în acest fenotip mai puțin grav. Caracteristica lor comună constă în faptul că ele codifică pentru bilirubin-UDP-glucuronoziltransferază cu o activitate enzimatică redusă semnificativ, însă detectabilă. Spectrul activității enzimatice reziduale explică severitatea fenotipică a hiperbilirubinemiei rezultate. Analiza moleculară a stabilit că majoritatea pacienților cu CN-II sunt fie homozigoți, fie heterozigoți compuși pentru mutațiile CN-II, iar persoanele cu o alelă mutantă și una complet normală prezintă concentrații normale ale bilirubinei.

Sindromul Gilbert

Acest sindrom se caracterizează prin hiperbilirubinemie neconjugată ușoară, valori normale pentru teste biochimice hepatice standard și histologie hepatică normală în afară de o creștere modestă a pigmentului lipofuscină la unii pacienți. Concentrațiile de bilirubină serice sunt cel mai adesea < 51 μmol/L (< 3 mg/dL), deși sunt frecvente atât valori mai mari, cât și mai mici. Spectrul clinic al hiperbilirubinei este umbrit de cel al CN-II la concentrațiile serice ale bilirubinei de 86-136 μmo/L (5-8 mg/dL). La celălalt capăt al scalei, distincția dintre cazurile ușoare de GS și starea normală este adesea neclară. Concentrațiile de bilirubină pot fluctua semnificativ la orice persoană și cel puțin 25% dintre pacienți vor manifesta temporar valori normale pe durata unei urmăriri prelungite. Valori mai crescute sunt asociate stresului, oboselii, consumului de alcool, asimilării calorice reduse și bolilor intercurente, în timp ce consumul caloric sporit sau administrarea de agenți inductori enzimatici produce niveluri de bilirubină mai reduse. GS este cel mai adesea diagnosticat la pubertate sau imediat după sau la maturitate, pe parcursul unor examinări de rutină care includ analize biochimice multiple. Activitatea UGT1A1 este de regulă redusă la 10-35% din normal, iar pigmenții biliari manifestă o creștere caracteristică în monoglucuronidele bilirubinice. Studiile cineticii radiobilirubinei indică faptul că eliminarea bilirubinei hepatice este redusă la o treime din normal în medie. Administrarea fenobarbitalului normalizează atât concentrația de bilirubină din ser, cât și eliminarea bilirubinei hepatice; însă neîmbunătățirea activității UGT1A1 în multe astfel de situații sugerează potențiala coexistență a unui defect suplimentar. Analiza compartimentală a datelor kinetice ale bilirubinei sugerează că pacienții cu GS prezintă o deficiență în captarea bilirubinei, precum și în conjugare. Deficiența(ele) în captarea hepatică a altor anioni organici care împărtășesc cel puțin parțial un mecanism de captare cu bilirubină, cum ar fi sulfobromoftaleina și indocianina verde (ICG), sunt observate la mai puțini pacienți. Metabolismul și transportul acizilor biliari care nu folosesc mecanismul de captare a bilirubinei sunt normale. Magnitudinea modificărilor concentrației serice a bilirubinei indusă de testele de provocare, cum ar fi un post de 48 de ore sau administrarea i.v. de acid nicotinic, este utilă

Scanned with OKEN Scanner

în separarea pacienților cu GS de persoanele normale. Alte studii contestă această afirmație. Mai mult, din motive teoretice, rezultatele acestor studii nu oferă mai multe informații decât măsurătorile simple ale concentrației plasmatice inițiale ale bilirubinei. Studiile familiale indică faptul că GS și anemiile hemolitice ereditare, cum ar fi sferocitoza, deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază și β-talasemia, se clasifică independent. Se consideră că rapoartele de hemoliză la până la 50% dintre pacienții cu GS reflectă mai bine caracteristica de caz, dat fiind că pacienții cu GS și hemoliză au concentrații de bilirubină mai ridicate și sunt mai expuși la icter decât pacienții cu un singur defect.

GS este comun, multe studii considerând că are o prevalență de ≥ 8%. Este mai frecvent la bărbați decât la femei, raportul fiind cuprins între 1,5:1 - > 7:1. Însă aceste rapoarte pot prezenta un component artifactual extins dat fiind că bărbații normali prezintă niveluri ale bilirubinei mai mari decât femeile normale, însă diagnosticarea GS are adesea la bază comparația cu intervalele normale stabilite la bărbați. Prevalența ridicată a GS în populația generală poate explica frecvența raportată a hiperbilirubinemiei neconjugate ușoare la beneficiarii de transplant de ficat. Dispunerea majorității xenobioticelor metabolizate prin glucuronizare pare a fi normală la GS, așa cum este metabolismul medicamentului oxidativ în majoritatea studiilor raportate. Principala excepție este metabolismul agentului antitumoral irinotecan (CPT-11), al cărui metabolit activ (SN-38) este glucuronizat specific de bilirubino-UDP-glucuronosziltransferază. Administrarea CPT-11 pacienților cu GS a provocat multiple toxicități, inclusiv diaree și mielosupresie refractare la tratament. Unele rapoarte sugerează, de asemenea, dispunerea anormală a mentolului, a benzoatului de estradiol, a acetaminofenului, a tolbutamidei și a rifamicyn SV. Deși o parte dintre aceste studii au fost contestate și nu au fost raportate complicații clinice ca urmare a utilizării acestor agenți în GS, se impune prudență în prescrierea lor sau a oricăror agenți metabolizați în primul rând prin glucuronidazare în această afecțiune. De asemenea, trebuie acordată atenție faptului că inhibitorii proteazei HIV indinavir și atazanavir pot inhiba UGT1A1, determinând hiperbilirubinemie, care este mai pronunțată la pacienții cu GS preexistent.

Studiile mai vechi de pedigree al GS au fost conforme cu ereditatea dominantă autosomală cu expresivitate variabilă. Însă studiile genei *UGT1* din GS au indicat o varietate a bazelor genetice moleculare pentru imaginea fenotipică și multiple pattern-uri diferite de ereditate. Studiile din Europa și Statele Unite au relevat că aproape toți pacienții au avut regiuni de codificare normale pentru UGT1A1, dar au fost homozigote pentru inserția mai degrabă a TA suplimentar ($A[TA]_7TAA$) în regiunea de promovare a primului exon. Aceasta părea necesară, însă nu suficientă, pentru GS exprimat clinic dat fiind că 15% dintre controalele normale au fost de asemenea homozigote pentru această variantă. Normale în baza unor criterii standard, aceste persoane au prezentat concentrații de bilirubină relativ ridicate față de restul persoanelor studiate. Heterozigoții pentru această anomalie au prezentat concentrații de bilirubină identice cu cele homozigote pentru alela normală $A[TA]_6TAA$. Prevalența alelei $A[TA]_6TAA$ la populația generală occidentală este de 30%, caz în care 9% ar fi homozigoți. Aceasta este ușor mai ridicată decât prevalența GS bazată pe parametrii pur fenotipici. S-a sugerat că variabilele suplimentare, cum ar fi hemoliza sau o deficiență în captarea bilirubinei, ar putea fi printre factorii care sporesc expresia fenotipică a deficienței.

Expresia fenotipică a GS datorată doar anomaliei promotorului $A[TA]_6TAA$ este moștenită ca o trăsătură recesivă autosomală. Un număr de înrudiri CN-II au fost identificate la cei care au și o alelă care conține o regiune de codificare normală, cu excepția anomaliei promotorului $A[TA]_6TAA$. Heterozigoții CN-II care au promotorul $A[TA]_6TAA$ sunt normali fenotipic în timp ce aceia cu promotor $A[TA]_7TAA$ exprimă imaginea fenotipică a GS. GS poate fi cauzat, de asemenea, de homozigozitatea pentru anomalia promotorului $A[TA]_7TAA$. Șapte mutații missense diferite în gena UGT1 care provoacă GS cu moștenire dominantă s-au constatat la japonezi. Alt pacient japonez cu hiperbilirubinemie neconjugată ușoară a fost homozigot pentru o mutație lipsită de sens la exonul 5. GS din familia sa părea a fi recesiv. Mutațiile missens care provoacă GS nu au fost raportate în afara anumitor populații asiatice.

AFECȚIUNI ALE METABOLISMULUI BILIRUBINEI CARE DETERMINĂ HIPERBILIRUBINEMIE MIXTĂ SAU PREDOMINANT CONJUGATĂ

În hiperbilirubinemia determinată de afecțiunile hepatice dobândite (de exemplu, hepatită acută, calcul în canalul biliar comun), se produc de regulă creșteri ale concentrațiilor serice ale bilirubinei conjugate și neconjugate. Deși obstrucționarea canalului biliar sau lezarea colestatică hepatocelulară poate apărea ocazional cu hiperbilirubinemie predominant conjugată, în general nu este posibilă diferențierea cauzelor intrahepatice de cele extrahepatice ale icterului în funcție de nivelurile serice sau de proporțiile relative ale bilirubinei neconjugate și conjugate. Motivul principal pentru stabilirea cantităților de bilirubină conjugată și neconjugată din ser este diferențierea inițială a afecțiunilor parenchimului hepatic și obstructive (hiperbilirubinemie mixtă conjugată și neconjugată) de bolile ereditare și hemolitice discutate mai sus, care sunt asociate hiperbilirubinemiei neconjugate.

DISFUNCȚII EREDITARE ALE FUNCȚIEI EXCRETOARE HEPATICE

Sindromul Dubin-Johnson (DJS)

Această disfuncție benignă și relativ rară este caracterizată de hiperbilirubinemie cu valoare scăzută, predominant

Scanned with OKEN Scanner

conjugată (**Tabelul 37-2**). Aceste concentrații ale bilirubinei sunt în general cuprinse între 34 și 85 μmol/L (2-5 mg/dL), dar ocazional se pot încadra în gama normală de valori sau chiar până la valoarea de 340–430 μmol/L (20-25 mg/dL) și pot avea fluctuații semnificative la orice pacient. Nivelul hiperbilirubinemiei poate fi crescut și din cauza afecțiunilor intercurente, a utilizării contraceptivelor orale și în caz de sarcină. Având în vedere faptul că hiperbilirubinemia este cauzată de creșterea predominantă a bilirubinei conjugate, bilirubinuria este prezentă în mod caracteristic. În afară de nivelurile ridicate de bilirubină serică, celelalte teste de laborator de rutină indică valori normale. Examinarea fizică este în general normală, cu excepția icterului, deși ocazional poate fi prezentă hepatosplinomegalia.

Pacienții cu DJS sunt în general asimptomatici, deși unii pot prezenta simptome constituționale vagi. Aceștia din urmă au avut în general examinări diagnostice, de cele mai multe ori extensive și inutile pentru un icter neexplicat, și au nivele ridicate de anxietate. La femei, boala poate fi subclinică până când pacienta rămâne însărcinată sau până i se administrează contraceptive orale, moment în care hiperbilirubinemia chimică se transformă în icter cert. Chiar și în aceste situații, alte teste de rutină ale funcției ficatului, inclusiv fosfataza serică alcalină și activitatea transaminazelor, sunt normale.

O trăsătură definitorie pentru DJS este acumularea în lizozomii hepatocitelor centrolobulare a unui pigment granular, închis la culoare. Ca rezultat, ficatul poate avea aspect negru. Se consideră că acest pigment derivă din metaboliți ai epinefrinei care nu sunt excretați în mod normal. Pigmentul poate dispărea în timpul hepatitei virale, doar pentru a se reacumula treptat după recuperare.

Excreția biliară a unui număr de compuși anionici este compromisă în cazul DJS. Aceștia includ o serie de agenți colecistografici, precum și sulfobromoftaleină (bromosulfaleină, BSP), un pigment sintetic utilizat în trecut la testarea funcției hepatice. La acest test, procentul de dispariție a BSP din plasmă a fost determinat ca urmare a administrării i.v. în bolus. BSP este conjugat cu glutation în hepatocit; conjugatul rezultat este excretat în mod normal rapid în canaliculii biliari. Pacienții cu DJS prezintă creșteri caracteristice ale concentrației plasmatice la 90 de minute după injectare, din cauza refluxului BSP conjugat în circulație de la hepatocit. Pigmenți cum ar fi ICG, care sunt preluați de hepatocit, dar nu sunt mai departe metabolizați înainte de excreția biliară, nu prezintă acest fenomen de reflux. Studiile privind perfuzia continuă de BSP sugerează o reducere a t_{max} pentru excreția biliară. Dispunerea acidului biliar, inclusiv captarea hepato-celulară și excreția bilei, sunt normale în DJS. Acești pacienți au concentrații normale de acizi biliari în ser și bilă și nu prezintă prurit.

Prin analogie cu aspectele identificate la o serie de specii de șobolan mutant, disfuncția selectivă a excreției biliare a bilirubinei conjugate și alte clase anumite de compuși

TABEL 37-2

CARACTERISTICILE DIFERENȚIALE PRINCIPALE ALE AFECȚIUNILOR NETRANSMISE EREDITAR ALE FUNCȚIEI BILIARE CANALICULARE

	DJS	ROTOR	PFIC1	BRIC1	PFIC2	BRIC2	PFIC3
Gene	*ABCCA*	?	*ATP8B1*	*ATP8B1*	*ABCB11*	*ABCB11*	*ABCB4*
Proteine	MRP2	?	FIC1	FIC1	BSEP	BSEP	MDR3
Colestază	Nu	Nu	Da	Episodic	Da	Episodic	Da
γ-GT serică	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	↑↑
Acizi biliari serici	Normal	Normal	↑↑	↑↑ în timpul episoadelor	↑↑	↑↑ în timpul episoadelor	↑↑
Caracteristici clinice	Hiperbilirubinemie conjugată ușoară; alte funcții hepatice normale; pigment hepatic închis la culoare; pattern caracteristic de coproporfirină urinară	Hiperbilirubinemie conjugată ușoară; alte funcții hepatice normale; ficatul nu prezintă pigmentare anormală	Colestază severă care debutează în copilărie	Episoade recurente de colestază care debutează la orice vârstă	Colestază severă care debutează în copilărie	Episoade recurente de colestază care debutează la orice vârstă	Colestază severă care debutează în copilărie; fosfolipide scăzute în bilă

Abrevieri: BRIC, colestază intrahepatică recurentă benignă; BSEP, proteină excretoare de săruri biliare; DJS, sindrom Dubin-Johnson; γ-GT, γ-glutamiltransferază; MRP2, proteină 2 cu multidrug-rezistență asociată; PFIC, colestază intrahepatică familială progresivă; ↑↑, crescut.

Scanned with OKEN Scanner

organici, dar nu și de acizi biliari, care caracterizează DJS la oameni, a fost identificată ca reflectând expresia de disfuncționalitate a MRP2, un agent de transport prin membrana canaliculelor dependent de ATP. O serie de mutații diferite ale genei *MRP2* produc fenotipul Dubin-Johnson care are un tipar autozomal recesiv de moștenire. Deși MRP2 este important în excreția biliară a bilirubinei conjugate, faptul că acest pigment este încă excretat în absența MRP2 sugerează că alte proteine de transport, care nu au fost încă caracterizate, pot avea un rol secundar în acest proces.

Pacienții care prezintă DJS au de asemenea și o anomalie a excreției coproporfirinei urinare. Există 2 izomeri coproporfirinici care apar în mod natural, I și III. În mod normal, aproximativ 75% din coproporfirina din urină este de tip izomer III. În urina pacienților cu DJS, conținutul total de coproporfirină este normal, dar un procent mai mare de 80% este izomer I. Heterozigoții pentru acest sindrom indică un pattern intermediar. Baza moleculară pentru acest fenomen rămâne neclară.

Sindromul Rotor

Această afecțiune benignă, autozomal recesivă este similară din punct de vedere clinic cu DJS (Tabelul 37-2), deși este întâlnită chiar mai rar. O diferență majoră fenotipică este aceea că ficatul pacienților cu sindromul Rotor nu este atât de pigmentat și are aspect perfect normal. Singurul element de anomalie a testelor de rutină de laborator este o creștere a concentrației bilirubinei serice, ca urmare a unei creșteri a bilirubinei serice totale, din cauza creșterii bilirubinei predominant conjugate. Aceasta este însoțită de bilirubinurie. O serie de caracteristici suplimentare diferențiază sindromul Rotor de DJS. La sindromul Rotor, vezicula biliară este în general vizualizată la colecistografie orală, în contrast cu absența vizualizării care este tipică pentru DJS. Pattern-ul de excreție a coproporfirinei urinare diferă de asemenea. În cazul sindromului Rotor, acesta este asemănător cu al altor afecțiuni hepatobiliare, în care coproporfirina I, principalul izomer coproporfirinic biliar, are un reflux din hepatocit înapoi în circulație și este excretat în urină. Astfel, excreția totală urinară de coproporfirină este sporită în mod substanțial la sindromul Rotor, în contrast cu nivelurile normale din DJS. Deși fracția de coproporfirină I în urină este crescută, aceasta este în general cu aproximativ 70% mai mică decât totalul, în comparație cu o valoare mai mare de 80% la DJS. De asemenea, afecțiunile pot fi diferențiate prin pattern-ul de excreție a BSP. Deși eliberarea BSP din plasmă este întârziată la sindromul Rotor, nu există un reflux de BSP conjugat care să intre înapoi în circulație așa cum s-a observat la DJS. Analizele cinetice ale studiilor perfuziei de plasmă BSP sugerează prezența unei disfuncții în stocarea intrahepatocelulară a acestui compus. Aceasta nu a fost demonstrată direct, și baza moleculară a sindromului Rotor rămâne necunoscută.

Colestaza intrahepatică recurentă benignă (BRIC)

Această afecțiune rară este caracterizată de atacuri recurente de prurit și icter. Episodul tipic debutează cu o ușoară stare de indispoziție și creșteri ale nivelului aminotransferazei serice, urmate rapid de creșteri ale fosfatazei alcaline și ale bilirubinei conjugate și instalarea icterului și a mâncărimilor. Primele episoade, unul sau două, pot fi diagnosticate greșit ca hepatită virală acută. Episoadele colestatice, care pot debuta în copilărie sau în etapa de adult, pot varia ca durată de la câteva săptămâni la câteva luni, urmate de vindecare clinică și biochimică completă. Intervalele dintre atacuri pot varia de la câteva luni la câțiva ani. Între episoade, examinarea fizică este normală, ca și nivelurile de acizi biliari, bilirubina, transaminazele și fosfataza alcalină. Afecțiunea este creditară și are un pattern autozomal recesiv. BRIC este considerată a fi o disfuncție benignă, care nu conduce la ciroză și la afecțiuni ale ficatului în stadiu terminal. Cu toate acestea, episoadele de prurit și icter pot fi prelungite și debilitante, și unii pacienți au făcut transplant de ficat pentru a scăpa de simptomele epuizante și de lungă durată. Tratamentul în timpul episoadelor colestatice este simptomatic; nu există un tratament specific pentru a împiedica sau a scurta apariția episoadelor.

Recent, a fost identificată gena *FIC1*, care a suferit o mutație la pacienții cu BRIC. Interesant este faptul că această genă este prezentă puternic în intestinul subțire, dar foarte puțin în ficat. Proteina codificată de *FIC1* are o ușoară similitudine cu cele care au fost identificate ca având un rol în excreția a diverși compuși în canaliculelor biliare. Mai degrabă pare a fi un membru al familiei ATP-azelor de tip P care transportă aminofosfolipidele de la exteriorul la interiorul unei game variate de membrane celulare. Relația sa cu patobiologia acestei disfuncții nu este clară. O a doua formă identică din punct de vedere fenotipic a BRIC, denumită BRIC tip 2, a fost descrisă ca rezultând din mutații ale proteinei excretoare de săruri biliare (BSEP), proteina care este disfuncțională în colestaza intrahepatică progresivă familială de tip 2 (Tabel 37-2). Nu este cunoscut mecanismul prin care unele mutații ale acestei proteine au ca rezultat fenotipul episodic BRIC.

Colestaza intrahepatică progresivă familială (FIC)

Această denumire este aplicată la trei sindroame cu legătură fenotipică (Tabelul 37-2). FIC progresivă tip 1 (boala Byler) se manifestă în perioada de sugar cu colestază care inițial poate fi episodică. Cu toate acestea, spre deosebire de BRIC, boala Byler progresează la malnutriție, întârzierea creșterii și boală hepatică gravă în timpul copilăriei. Această afecțiune este, de asemenea, consecința unei mutații *FIC1*. Relația funcțională a proteinei FIC1 cu patogeneza

Scanned with OKEN Scanner

colestazei în aceste afecțiuni este necunoscută. Au fost descrise încă două tipuri de FIC progresivă (tipurile 2 și 3). FIC progresivă de tip 2 este asociată cu o mutație a proteinei denumită *sister of p-glycoprotein*, care este exportatorul canalicular principal de acizi biliari și este de asemenea cunoscută ca *proteina excretoare de săruri biliare*. Așa cum s-a menționat anterior, unele mutații ale acestei proteine sunt asociate mai degrabă cu BRIC tip 2 decât cu fenotipul FIC progresivă tip 2. Fenotipul FIC progresivă de tip 3 a fost asociat cu o mutație a MDR3, o proteină esențială pentru excreția hepatocelulară normală a fosfolipidelor în canaliculele biliare. Deși toate cele trei tipuri de FIC progresivă au fenotipuri clinice similare, doar tipul 3 este asociat cu niveluri serice crescute ale activității γ-glutamiltransferazei. În contrast, activitatea acestei enzime este normală sau doar ușor ridicată în cazul BRIC simptomatic și al FIC progresivă de tip 1 și 2.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 38

HEPATITELE VIRALE ACUTE

Jules L. Dienstag

Hepatita virală acută este o infecție sistemică, ce afectează predominant ficatul. Aproape toate cazurile de hepatită virală acută sunt cauzate de unul dintre cinci agenți virali: virusul hepatitei A (HAV), virusul hepatitei B (HBV), virusul hepatitei C (HCV), agentul delta asociat HBV sau hepatită cu virus D (HDV) și virusul hepatitei E (HEV). Au fost identificați și alți agenți transmiși prin transfuzii (de exemplu, virusul „hepatitei G" și virusul „TT"), dar aceștia nu cauzează hepatită. Toate aceste virusuri umane ale hepatitei sunt de tip ARN, cu excepția HBV care este un virus ADN. Deși acești agenți pot fi diferențiați prin proprietățile lor moleculare și antigenice, toate tipurile de hepatită virală produc boli similare din punct de vedere clinic. Acestea variază de la afecțiuni asimptomatice și inaparente la infecții fulminante și acute fatale, comune tuturor tipurilor, pe de o parte, și de la infecții persistente subclinice la boli de ficat cronice și care progresează în mod rapid spre ciroză și chiar carcinom hepatocelular, comun tipurilor transmise prin sânge (HBV, HCV și HDV), pe de altă parte.

VIRUSOLOGIE ȘI ETIOLOGIE

Hepatita A

Virusul hepatitei A este un virus ARN neanvelopat, 27 nm, rezistent la denaturarea prin căldură, acid și eter, din familia Picornaviridae, genul *Hepatovirus* (Fig. 38-1). Virionul său conține patru polipeptide capsidice, denumite de la VP1 la VP4, care sunt clivate posttranzițional de la produsul poliproteic al unui genom cu 7500 nucleotide. Inactivarea activității virale poate fi obținută prin fierbere un minut, prin contact cu formaldehida și clorul sau prin radiații ultraviolete. În ciuda variației secvenței nucleotidelor de până la 20% printre izolatele de HAV și a recunoașterii a patru genotipuri care afectează oamenii, toate

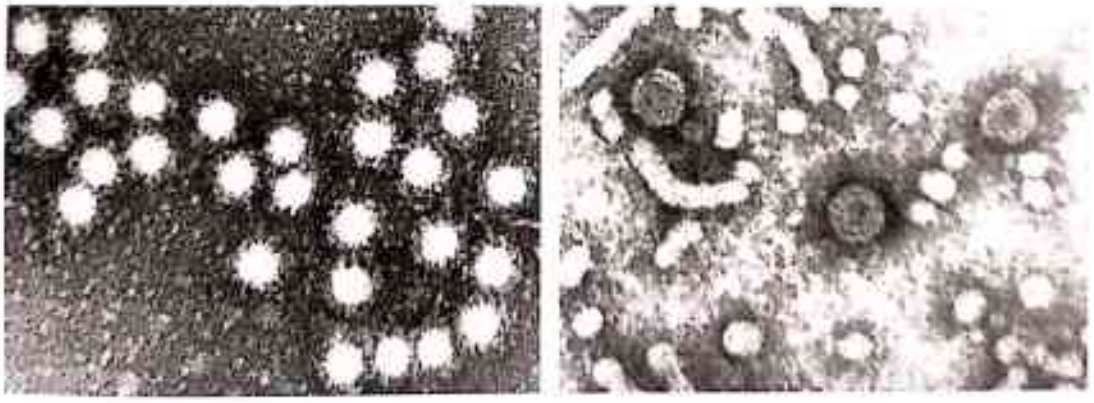


FIGURA 38-1
Imagine de microscopie electronică a particulelor virusului hepatitic tip A și a serului unui pacient cu hepatită tip B. ***Stânga:*** particule de 27 nm de virus hepatitic A purificate din scaun la un pacient cu hepatită acută A și agregate de anticorpi antivirus hepatitic A. ***Dreapta:*** ser concentrat de la un pacient cu hepatită tip B, care evidențiază virioni cu diametrul de 42 nm, de formă tubulară și particule sferice de 22 nm ale antigenului de suprafață pentru hepatita B. 132. 000 x. (Virusul hepatitic tip D este asemănător virionilor de 42 nm ai hepatitei B, dar este mai mic, 35-37 nm; virusul hepatitei E este asemănător celui tip A, dar este puțin mai mare, 32-34 nm; virusul hepatitic tip C a fost vizualizat ca particule de 55 nm.).

Scanned with OKEN Scanner

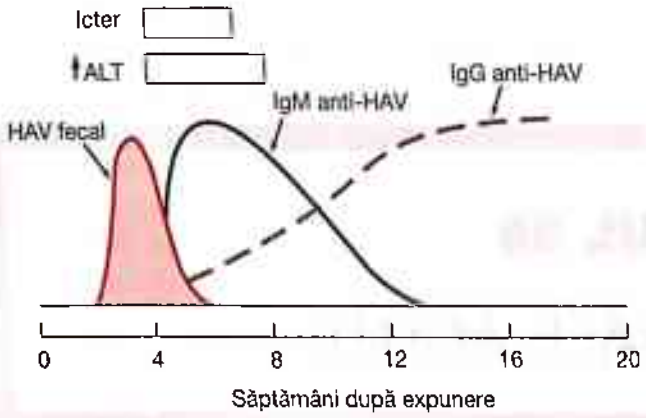


FIGURA 38-2
Schema caracteristicilor clinice și de laborator tipice în hepatita A.

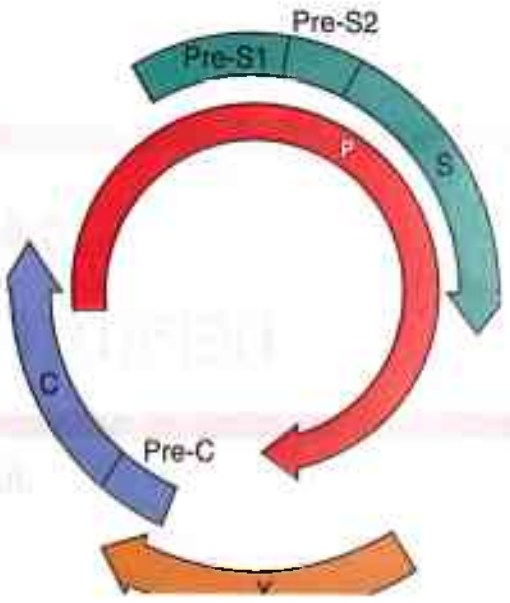


FIGURA 38-3
Structura genomică a HVB. Aceasta structură, cu gene de suprapunere, permite HVB să codifice multe proteine. Gena S codifică principala proteină a învelișului, AgHbs. Pre-S1 și pre-S2, în amonte de S, se combină cu S pentru a codifica două proteine mari, o proteină „mijlocie", produsul pre-S2 + S, și o proteină „mare", produsul pre-S1 +pre-S2+S. Cea mai mare genă, P, codifică ADN-polimeraza. Gena C codifică două proteine nucleocapsidice, AgHbe, o proteină solubilă, secretată (inițiată din regiunea pre-C a genei) și AgHbc, o proteină core intracelulară (inițiată după pre-C). Gena X codifică AgHBx care poate transactiva transcripția genelor celulare și virale; relevanța sa clinică nu este cunoscută, dar poate contribui la carcinogeneză prin legarea la p53.

tulpinile virusului sunt imposibil de diferențiat din punct de vedere imunologic și aparțin unui singur serotip. Hepatita A are o perioadă de incubație de aproximativ 4 săptămâni. Replicarea sa este limitată la ficat, dar virusul este prezent în ficat, bilă, materii fecale și sânge spre sfârșitul perioadei de incubație și în faza preicterică acută a bolii. În ciuda persistenței virusului în ficat, încărcătura virală în fecale, viremia și infectivitatea se diminuează rapid de îndată ce icterul devine evident. HAV poate fi cultivat *in vitro*.

Anticorpii anti-HAV pot fi detectați în cursul bolii acute atunci când activitatea aminotransferazei serice este crescută și încă apare HAV în fecale. Acest răspuns timpuriu este predominant din clasa IgM și persistă câteva luni, rar 6–12 luni. Cu toate acestea, în timpul convalescenței, anticorpii anti-HAV din clasa IgG devin anticorpii predominanți (**Fig. 38-2**). De aceea, diagnosticarea hepatitei A este realizată în fazele acute ale bolii prin demonstrarea prezenței anticorpilor anti-HAV din clasa IgM. După faza acută a bolii, anticorpii anti-HAV din clasa IgG rămân detectabili toată viață, iar pacienții cu anticorpi anti-HAV serici sunt imuni la reinfectare. Neutralizarea activității anticorpilor este paralelă cu apariția anti-HAV, iar IgG anti-HAV prezent în imunoglobuline reprezintă protecția pe care o oferă împotriva infecției cu HAV.

Hepatita B

Virusul hepatitei B este un virus ADN cu o structură genomică remarcabil de compactă; în ciuda dimensiunii sale reduse, circulare, de 3200 bp, HBV ADN codifică pentru patru seturi de produși virali cu o structură complexă, multiparticulă. HBV dobândește economia sa genomică bazându-se pe o strategie eficientă de codare a proteinelor de la patru gene de suprapunere: S, C, P, și X (**Fig. 38-3**), așa cum este detaliat mai jos. Considerat la un moment dat a fi unic printre virusuri, HBV este în prezent recunoscut ca fiind membru al unei familii de virusuri animale, hepadnavirusuri, (virusuri ADN-hepatotropice), și este clasificat ca hepadnavirus tip 1.Virusuri similare infectează anumite specii de marmote, veverițe de pământ și de copac, și rațe Pekin, pentru a le menționa pe cele caracterizate cel mai bine. Ca și HBV, toate au aceleași trei forme distincte morfologice, prezintă omologii de capsulă și antigenele virale ale nucleocapsidei HBV, replicate în ficat dar și extrahepatic, conțin propria lor ADN-polimerază endogenă, genom parțial dublu catenar monocatenar, se asociază cu hepatita acută și cronică și cu carcinomul hepatocelular, și se bazează pe o strategie unică de replicare prin virusuri ADN, dar sunt tipice pentru retrovirusuri. În loc de replicarea ADN-ului direct dintr-o matriță de ADN, hepadnavirusurilor se bazează pe reverstranscripția (efectuată de ADN-polimerază) ADN-ului cu o catenă minus dintr-un intermediar ARN „pregenomic". Apoi ADN-ul cu catenă în plus este transcris din matrița ADN cu catenă în minus de către polimeraza ADN dependentă de ADN și convertit în nucleul hepatocit la un ADN circular închis covalent, care are rolul de matriță pentru ARN-ul mesager și ARN-ul pregenomic. Proteinele virale sunt convertite de ARN-ul mesager, iar proteinele și genomii sunt ambalate în virioni și secretate din hepatocit. Deși HBV este greu de cultivat *in vitro* în sensul convențional de la materialul clinic, câteva linii celulare susțin replicarea *in vitro* a virusului intact și a proteinelor sale componente.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 38-1

NOMENCLATURA ŞI CARACTERISTICILE VIRUSURILOR HEPATICE

TIPUL DE VIRUS	PARTICULELE DE VIRUS, nm	MORFOLOGIE	GENOM[a]	CLASIFICARE	ANTIGEN(I)	ANTICORPI	OBSERVAŢII
HAV	27	Icosahedrală, neanvelopat	ARN 7,5-kb, linear, ss, +	Hepatovirus	HAV	Anti-HAV	Eliminare timpurie în fecale Diagnostic: IgM anti-HAV Infecţie anterioară: IgG anti-HAV
HBV	42	Virion cu dublu înveliş (suprafaţă şi core sferic)	ARN 3,2-kb, circular, ss/ds	Hepadnavirus	AgHBs AgHBc AgHBe	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Virus transmis prin sânge; status de purtător Diagnostic acut: AgHBs, IgM anti-HBc Diagnostic cronic: IgG anti-HBc, AgHBs Marker pentru replicare: AgHBe, HBV DNA Ficat, limfocite, alte organe
	27	Miez (core) nucleo-capsidic			AgHBc AgHBe	Anti-HBc Anti-HBe	Nucleocapsida conţine ADN şi AND-polimerază;prezent în nucleul hepatocitului; AgHBc nu circulă, AgHBe (solubil, non-particulă) şi HBV ADN circulă – se corelează cu infectivitatea şi cu virionii completi
	22	Sferic şi filamentos; reprezintă materialul în exces de acoperire a virusului			AgHBs	Anti-HBs	AgHBs detectabil la > 95% dintre pacienţii cu hepatită acută B; se găseşte în ser, fluidele corporale, citoplasma hepatocitelor; anti-HBs apar ca urmare a unei infecţii - anticorp protector
HCV	Aproximativ 40-60	Anvelopat	9,4-kb RNA, linear, ss, +	Hepacivirus	HCV C100-3 C33c C22-3 NS5	Anti-HCV	Agent cu transmitere prin sânge, în trecut numită hepatită non-A, non-B Diagnostic acut: anti-HCV (C33c, C22-3, NS5), HCV ARN Diagnostic cronic: anti-HCV (C100-3, C33c, C22-3, NS5) şi HCV ARN; localizare citoplasmică îm hepatocite
HDV	35-37	Particulă hibrid anvelopată cu AgHBs şi miez HDV	ARN 1,7-kb, circular, ss, –	Este asemănător viroizilor şi virusurilor satelite ale plantelor	AGHBs Antigen HDV	Anti-HBs Anti-HDV	Virus ARN defect, necesită funcţie ajutătoare a HBV (hepadnavirusuri); antigenul HDV este prezent în nucleul hepatocitelor Diagnosticare: anti-HDV, HDV ARN; HBV/HDV co-infectare – IgM anti-HBc şi anti-HDV; superinfecţie HDV – IgG anti-HBc şi anti-HDV
HEV	32-34	Icosahedrală neanvelopată	ARN 7,6 kb, liniar, ss, +	Hepevirus	Antigen HEV	Anti-HEV	Agent pentru hepatita transmisă pe care enterală; rară în SUA; apare în Asia, ţările mediteraneene, America Centrală Diagnostic: IgM/IgG anti-HEV (probele nu sunt disponibile în mod normal); virus în scaun, bilă, citoplasma hepatocitelor

[a] ss, catenă unică; ss/ds, catenă parţial unică; -, catenă în minus; +, catenă în plus.

Scanned with OKEN Scanner

Proteinele și particulele virale

Dintre cele trei forme de particule de HBV (**Tabelul 38-1**), cele mai numeroase sunt particulele cu diametrul de 22 nm, care se prezintă sub formă filamentoasă, sferice sau lungi; acestea sunt imposibil de diferențiat din punct de vedere antigenic de proteinele de pe suprafața exterioară sau de la nivelul anvelopei HBV și se consideră că reprezintă proteina virală în exces. Depășite numeric în ser cu un factor de 100 sau de 1000 la 1 comparativ cu sferele și tuburile, sunt particule mari, de 42 nm în diametru, sferice și cu înveliș dublu, care reprezintă virionul intact al hepatitei B (Fig. 38-1). Proteina de înveliș, exprimată pe suprafața exterioară a virionului și pe structurile mai mici sferice și tubulare, este denumită *antigen de suprafață hepatitic B* (AgHBs). Concentrația de AgHBs și a particulelor virale în sânge poate ajunge la 500 μg/mL și, respectiv, la 10 trilioane de particule pe mililitru. Proteina de înveliș, AgHBs, este produsul genei S a HBV.

Au fost identificate o serie de elemente subdeterminante diferite ale AgHBs. Există un antigen comun de grup reactiv, *a*, la toate izolatele AgHBs. În plus, AgHBs poate conține unul dintre multiplele subtipuri de antigene specifice - și anume, *d* sau *y*, *w* sau *r* -, precum și multe alte specificități recent caracterizate. Izolatele hepatitei B se încadrează cel puțin într-unul dintre cele opt subtipuri și opt genotipuri (A-H). Distribuția geografică a genotipurilor și a subtipurilor variază; genotipurile A (care corespunde subtipului *adw*) și D (*ayw*) sunt predominante în Statele Unite și Europa, în timp ce genotipurile B (*adw*) și C (*adr*) sunt predominante în Asia. Evoluția clinică și rezultatul final sunt independente de subtip, dar rapoartele preliminare sugerează faptul că genotipul B este asociat cu o boală hepatică mai puțin rapidă din punct de vedere al progresului și o probabilitate de apariție mai redusă, sau o apariție întârziată, a carcinomului hepatocelular comparativ cu genotipul C. Pacienții cu genotip A par a elimina virusul din circulație și par a atinge seroconversia AgHBs, atât în mod spontan, cât și ca răspuns la terapia antivirală. În plus, mutațiile „precore" sunt favorizate de anumite genotipuri (care vor fi discutate ulterior).

În amonte de gena S sunt genele pre-S (Fig. 38-3), care codifică produsele genei pre-S, inclusiv receptorii suprafeței HBV pentru albumina serică umană polimerizată și pentru proteinele membranei hepatocitare. Regiunea pre-S constă de fapt atât în pre-S1, cât și în pre-S2. În funcție de locul în care translația este inițiată, sunt sintetizate trei produse potențiale ale genelor AgHBs. Produsul proteic al genei S este AgHBs (*proteina majoră*), produsul regiunii S plus regiunea adiacentă pre-S2 este *proteina medie*, iar produsul regiunilor pre-S1 plus pre-S2 plus S reprezintă proteina *mare*. Comparativ cu particulele mai mici, sferice și tubulare, de HBV, virionii completi 42 nm sunt îmbogățiți în proteina mare. Atât proteinele pre-S, cât și anticorpii respectivi pot fi detectați în timpul infecției cu HBV, și perioada de antigenemie pre-S pare să coincidă cu alți martori ai replicării virale, așa cum va fi descris ulterior.

Virionul intact cu diametrul de 42 nm conține o particulă core nucleocapsidică de 27 nm. Proteinele nucleocapsidice sunt codificate de gena C. Antigenul exprimat pe suprafața miezului nucleocapsidic se numește *antigen core al hepatitei B* (AgHBc), iar anticorpul său corespunzător este anti-HBc. Un al treilea antigen HBV este *antigenul e* (AgHBe), o proteină nucleocapsidică solubilă, nonparticulă, care, din punct de vedere imunologic, este diferită de AgHBc intact, dar este un produs al aceleeași gene C. Gena C are două codoane de inițiere, o regiune precore și o regiune core (Fig. 38-3). Dacă translația este inițiată în regiunea precore, produsul proteic este AgHBe, care are o peptidă semnal ce o leagă de reticulul endoplasmatic neted și conduce la secreția sa în circulație. Dacă translația începe cu regiunea core, AgHBc este produsul proteic; nu are o peptidă semnal, nu este secretat, dar este asamblat în particulele nucleocapsidice, la care se leagă și încorporează ARN, și care, în final, conțin ADN HBV. De asemenea, în core nucleocapsidic este și ADN- polimeraza, care direcționează replicarea și repararea ADN HBV. Când asamblarea din proteinele virale este completă, sinteza lanțului incomplet se oprește; aceasta generează un gap pe un singur lanț și diferențe în dimensiunea acestuia. Particulele AgHBc rămân în hepatocit, unde sunt detectate ușor prin colorație imunohistochimică și sunt exportate după încapsulare de o anvelopă a AgHBs. De aceea, particulele core goale nu circulă în ser. Proteina nucleocapsidică secretată, AgHBe, este un marker convenabil, ușor de detectat, calitativ al replicării și al infectivității relative a HBV.

Serul pozitiv AgHBs care conține AgHBe este considerat puternic infecțios și este asociat cu prezența virusului hepatitei B (și cu ADN HBV detectabil, care va fi discutat ulterior) comparativ cu serul AgHBe-negativ sau anti-HBe pozitiv. De exemplu, mamele purtătoare de AgHBs care sunt AgHBe-pozitive transmit aproape invariabil (> 90%) hepatita B urmașilor lor, în timp ce mamele purtătoare de AgHBs cu anticorpi anti-HBe transmit rareori (10-15%) infecția urmașilor lor.

Devreme în evoluția hepatitei B acute, AgHBe apare tranzitor; dispariția sa poate anunța o îmbunătățire clinică și rezoluția infecției. Persistența AgHBe în ser dincolo de primele trei luni de infecție acută poate prezice dezvoltarea unei infecții cronice, iar prezența AgHBe în timpul hepatitei cronice B este asociată cu replicarea virală aflată în derulare, infectarea și afectarea ficatului printr-un proces inflamator.

A treia dintre genele HBV este cea mai mare, gena P (Fig. 38-3), care codifică ADN-polimeraza; așa cum s-a menționat anterior, această enzimă are activități ADN-dependente atât de ADN-polimerază, cât și de revers-transcriptaza ARN-dependentă. A patra genă, X, codifică o proteină mică, non-particulă, *antigenul x al hepatitei B* (AgHBx), care are capacitatea de a transactiva transcrierea atât a genelor virale, cât și a celor celulare (Fig. 38-3). În citoplasmă, AgHBx are ca efect eliberarea calciului (posibil din mitocondrie), care activează căile semnal de transducție,

Scanned with OKEN Scanner

determinând stimularea reverstranscripției HBV și a replicării ADN HBV. O astfel de transactivare poate spori replicarea HBV, care conduce la asocierea clinică observată între expresia AgHBx și a anticorpilor la pacienții cu hepatită cronică gravă și carcinom hepatocelular. Activitatea de transactivare poate spori transcripția și replicarea altor virusuri pe lângă HBV, cum ar fi HIV. Procesele celulare transactivate de X includ gena interferonului γ uman și genele de histocompatibilitate din clasa I; eventual, aceste efecte ar putea contribui la sporirea susceptibilității hepatocitelor HBV-infectate la celulele citolitice T. Expresia lui X poate induce, de asemenea, moartea programată a celulelor (apoptoză).

Markerii serologici și virali

După ce o persoană este infectată cu HBV, primul marker virologic detectabil în ser în timpul săptămânilor 1-12, de obicei între săptămâna 8 și 12, este AgHBs **(Fig. 38-4)**. AgHBs circulant precede creșterea nivelului aminotransferazei și simptomele clinice cu 2-6 săptămâni și rămâne detectabil pe tot parcursul fazei icterice sau simptomatice a hepatitei acute de tip B și după aceasta. În cazurile tipice, AgHBs devine nedetectabil 1-2 luni după declanșarea icterului și rareori persistă mai mult de 6 luni. După ce AgHBs dispare, anticorpii anti-AgHBs (anti-HBs) devin detectabili în ser și rămân detectabili pe o perioadă nedefinită de timp după aceea. AgHBc este intracelular și, atunci când este în ser, sechestrat în învelișul AgHBs, particulele core libere nu circulă în ser și, de aceea, AgHBc nu este detectabil la o analiză de rutină în serul pacienților cu infecție HBV. Din contră, anticorpii anti-HBc pot fi ușor identificați în ser, începând cu primele 1-2 săptămâni după apariția AgHBs și preced nivelurile detectabile de anti-HBs cu câteva săptămâni/luni. Deoarece este o oarecare variabilitate a momentului la care apar anticorpii anti-HBs după infectarea cu HBV, ocazional, un interval liber de mai multe săptămâni sau chiar mai mult poate separa dispariția AgHBs și apariția anticorpilor anti-HBs. În această perioadă de „gap" sau „fereastră", anticorpii anti-HBc reprezintă singura dovadă serologică a infecției curente sau recente cu HBV, și sângele care conține anticorpi anti-HBc în absența AgHBs și a anticorpilor anti-HBs a fost implicat în dezvoltarea hepatitei B transmisă prin transfuzie. Această perioadă de „fereastră" este totuși rar întâlnită parțial datorită sensibilității crescute a evaluărilor imunologice pentru AgHBs și anticorpii anti-HBs. La unele persoane, după ani de zile de la infectarea cu HBV, anticorpii anti-HBc pot persista în circulație pe o perioadă de timp mai lungă decât cei anti-HBs. De aceea, anticorpii anti-HBc izolați nu indică neapărat replicarea activă a virusului; în cele mai multe situații de apariție a anticorpilor anti-HBc izolați, aceasta semnifică faptul că a existat în trecut o infecție cu hepatită B. Cu toate acestea, rareori, anticorpii anti-HBc izolați semnifică viremie hepatitică B de nivel scăzut, cu AgHBs sub pragul de detecție; ocazional, anticorpii anti-HBc izolați reprezintă o specificitate imunologică încrucișată sau fals-pozitivă. Infecțiile recente și anterioare cu HBV pot fi diferențiate prin determinarea clasei de imunoglobuline anti-HBc. Anticorpii anti-HBc din clasa IgM (IgM anti-HBc) predomină în primele 6 luni după infecția acută, în timp ce IgG anti-HBc este clasa predominantă după 6 luni. De aceea, pacienții cu hepatită B recentă, acută sau curentă, inclusiv aceia din fereastra anti-HBc, au IgM anti-HBc în ser. La pacienții care s-au recuperat în urma hepatitei B în trecutul îndepărtat, precum și la cei care au infecție cronică cu HBV, anticorpii anti-HBc sunt predominant din clasa IgG. Mai rar, la ≤ 1-5% dintre pacienții cu infecție acută HBV, nivelurile AgHBs sunt prea scăzute pentru a fi detectate; în astfel de cazuri, prezența IgM anti-HBc stabilește diagnosticul de hepatită acută de tip B. Atunci când apar anticorpi anti-HBc izolați la rarii pacienți cu hepatită cronică B ale căror niveluri de AgHBs sunt sub pragul de sensibilitate al imunotestelor contemporane (un transportator de nivel redus), anticorpii anti-HBc sunt din clasa IgG. În general, la persoanele care s-au recuperat după hepatita B, anticorpii anti-HBs și anti-HBc persistă pe o perioadă nedefinită de timp.

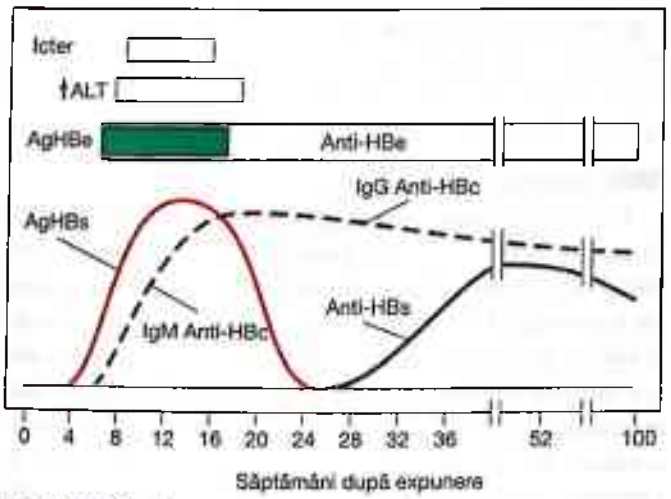


FIGURA 38-4
Schema caracteristicilor tipice clinice și de laborator ale hepatitei acute B.

Asociația temporală între apariția anticorpilor anti-HBs și rezoluția infecției cu HBV, precum și observarea faptului că persoanele cu anticorpi anti-HBs în ser sunt protejate împotriva reinfectării cu HBV sugerează faptul că *anticorpii anti-HBs sunt anticorpi protectori*. De aceea, strategiile pentru prevenirea infecției cu HBV se bazează pe administrarea acestora persoanelor suspecte de a fi infectate (vezi în continuare). Ocazional, la 10-20% dintre pacienții cu hepatită cronică de tip B, se poate detecta anti-HBs de nivel scăzut și afinitate scăzută. Acest anticorp este direcționat către un subtip determinant diferit de cel reprezentat de AgHBs; se consideră că prezența acestuia reflectă stimularea unei clone înrudite de celule care formează anticorpi, dar nu are nicio relevanță clinică și nu semnalează vindecarea iminentă de

Scanned with OKEN Scanner

hepatita B. Acești pacienți cu AgHBs și astfel de anticorpi anti-HBs non-neutralizanți ar trebui considerați ca prezentând infecție HBV cronică.

Celălalt marker serologic al infecției cu HBV care poate fi detectat rapid, AgHBe, apare în același timp sau la scurt timp după AgHBs. Apariția sa coincide temporal cu niveluri ridicate de replicare a virusului și reflectă prezența virusurilor intacte circulante și a HBV ADN detectabil (cu excepția importantă în cazul pacienților cu mutații precore care nu pot sintetiza AgHBe - vezi „Variante moleculare"). Proteinele pre-S1 și pre-S2 sunt de asemenea exprimate în perioadelor de vârf ale replicării, dar testele pentru aceste produse de gene nu sunt disponibile în mod obișnuit. În cazul infecțiile autolimitante cu HBV, AgHBe devine nedetectabil la scurt timp după creșterea maximă a activității aminotransferazei, înainte de dispariția AgHBs; anticorpii anti-HBe devin apoi detectabili, ceea ce coincide cu o perioadă de infectivitate mai redusă (Fig. 38-4). Pentru că markerii replicării HBV apar temporar în timpul infecțiilor acute, testarea unor astfel de markeri are utilitate clinică redusă în cazurile tipice de infecție HBV. Prin contrast, markerii de replicare a HBV furnizează informații valoroase la pacienții cu infecții prelungite.

Plecând de la modelul tipic de infecții acute HBV, în infecțiile cronice HBV, AgHBs rămâne detectabil mai mult de 6 luni, anticorpii anti-HBc aparțin în principal clasei IgG, iar cei anti-HBs sunt fie nedetectabili, fie detectabili la niveluri scăzute (vezi „Caracteristici de laborator") (**Fig. 38-5**). În infecția cronică timpurie cu HBV, HBV ADN poate fi detectat atât în ser, cât și în nucleele hepatocitelor, unde este prezent în formă liberă sau epizomală. Această *etapă de replicare* a infecțiilor HBV este perioada de infectivitate maximă și afectare a ficatului; AgHBe este un marker calitativ, iar HBV ADN este un marker cantitativ al acestei etape de replicare, în timpul căreia toate cele trei forme de HBV circulă, inclusiv virusuri intacte. În timp, etapa de replicare a infecției cronice cu HBV lasă loc unei *faze non-replicative* relative. Aceasta apare cu o frecvență de aproximativ 10% pe an și este însoțită de seroconversia de la AgHBe-pozitiv la anti-HBe-pozitiv. În majoritatea cazurilor, această seroconversie coincide cu o creștere tranzitorie, asemănătoare celei din hepatita A a aminotransferazei, care se consideră că reflectă eliminarea imuno-mediată a hepatocitelor infectate cu virus. În etapa non-replicativă a infecției cronice, atunci când HBV ADN poate fi identificat în nucleele hepatocitelor, acesta are tendința de a fi integrat în genomul gazdei. În această etapă, doar formele sferice și tubulare de HBV, și *nu virionii intacți*, circulă, iar afectarea ficatului tinde să se diminueze. Majoritatea acestor pacienți sunt caracterizați ca *purtători inactivi de HBV*. În realitate, categoriile *replicativ* și *nonreplicativ* sunt doar relative; chiar și în așa-zisa etapă non-replicativă, replicarea HBV poate fi detectată la niveluri $\leq 10^3$ virioni prin teste de amplificare foarte sensibile, cum ar fi reacția de polimerizare în lanț (PCR); sub acest prag de replicare, afectarea

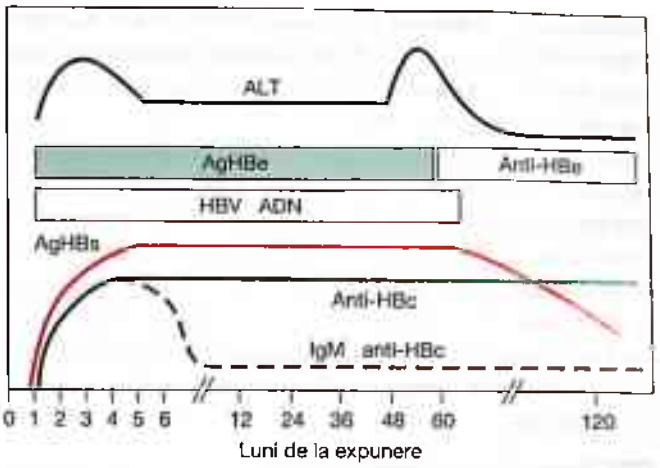


FIGURA 38-5

Schema caracteristicilor tipice de laborator ale hepatitei cronice de tip B de tip sălbatic. AgHBe și HBV ADN pot fi detectate în ser în *faza replicativă* a infecției cronice, care este asociată cu infectarea și afectarea ficatului. Seroconversia din faza replicativă la cea *nonreplicativă* apare cu o frecvență de aproximativ 10% pe an și este anunțată de creșterea de tip hepatită acută a ALT; în faza nonreplicativă, infecția și afectarea ficatului sunt limitate. În hepatita B cronică AgHBe-negativă asociată cu mutații ale regiunii precore a genomului HBV, hepatita cronică B replicativă apare în absența HBeAg.

ficatului și infectivitatea HBV sunt limitate și neglijabile. Cu toate acestea, diferențele sunt semnificative din punct de vedere fiziopatologic și clinic. Ocazional, infecția non-replicativă HBV revine la infecție replicativă. Aceste reactivări spontane sunt însoțite de reapariția AgHBe și HBV ADN, și uneori a IgM anti-HBc, precum și de exacerbări ale afectării ficatului. Deoarece pot reapărea niveluri înalte de IgM anti-HBc în timpul exacerbării acute a hepatitei B cronice, nu este întotdeauna de încredere compararea IgM anti-HBc versus IgG anti-HBc pentru a face diferența între hepatita cronică și cea acută; în astfel de cazuri, istoricul pacientului este foarte important pentru a ajuta la diferențierea între hepatita B acută de *novo* și exacerbarea acută a hepatitei B cronice.

Variante moleculare

Variațiile apărute în întregul genom HBV și izolatele clinice ale HBV, care nu exprimă proteine virale tipice, au fost atribuite mutațiilor la locațiile genelor individuale sau chiar multiple. De exemplu, au fost descrise variante cărora le lipsesc proteinele nucleocapsidice, proteinele anvelopei sau ambele. Două categorii de variante HBV care apar în mod natural au atras cel mai mult atenția. Una dintre acestea a fost identificată inițial în țările mediteraneene la pacienții cu un profil clinic serologic neobișnuit. Aceștia au infecție HVB cronică severă și niveluri detectabile de HBV ADN, dar cu anticorpi anti-HBe în loc de AgHBe. Acești pacienți au fost identificați ca fiind infectați cu un

Scanned with OKEN Scanner

mutant HBV care a conținut o modificare în regiunea precore, virusul fiind incapabil să codifice AgHBe. Deși sunt mai multe locații potențiale de mutații în regiunea pre-C, regiunea genei C necesară pentru a exprima AgHBe (vezi „Virologie și etiologie"), cea mai des întâlnită la acești pacienți este o substituție a unei singure baze, de la G la A, care apare în al doilea până la ultimul codon al genei pre-C la nucleotidul 1896. Această substituție are ca rezultat înlocuirea codonului triptofan TGG de un codon de stopare (*TAG*), care împiedică translația AgHBe. O altă mutație, în regiunea core-promotor, împiedică transcripția regiunii de codare pentru AgHBe și are efect asupra fenotipului AgHBe-negativ. Pacienții cu astfel de mutații în regiunea precore și care nu au capacitatea de a secreta AgHBe vor prezenta o afecțiune severă a ficatului care progresează mai rapid la ciroză sau, alternativ, sunt identificați clinic mai târziu în evoluția naturală a hepatitei cronice B, atunci când boala este mai avansată. Atât HBV „de tip sălbatic", cât și HBV de tip precore-mutant pot coexista la același pacient, sau HBV mutant poate apărea într-o etapă mai târzie a infecției HBV „de tip sălbatic". În plus, cazurile grupate de hepatită B fulminantă din Israel și Japonia au fost atribuite infecțiilor cu sursă comună produse de mutant precore. Hepatita B fulminantă din America de Nord și Europa de Vest apare la pacienții infectați cu HBV „de tip sălbatic", în absența mutanților precore; atât mutanții precore, cât și alți mutanții din genomul HBV apar în mod obișnuit, chiar și la pacienții cu forme ușoare, autolimitante, tipice de infecție cu HBV. Hepatita cronică AgHBe-negativ cu mutații în regiunea precore este acum cea mai frecvent întâlnită formă de hepatită B în țările mediteraneene și în Europa. În Statele Unite, unde genotipul A al HBV (mai puțin expus la mutația G1896A) este prevalent, mutantul HBV precore este mai rar; cu toate acestea, ca rezultat al imigrării din Asia și Europa, proporția indivizilor cu hepatită B AgHBe-negativ a crescut în Statele Unite, și aceștia reprezintă acum aproximativ o treime dintre pacienții cu hepatită B cronică. Caracteristic pentru astfel de hepatite B AgHBe-negativ sunt nivelurile mai scăzute de HBV ADN (în general ≤ 10^5 copii/mL) și unul dintre tiparele de activitate ale aminotransferazei - creșteri persistente, fluctuații periodice peste intervalul normal și fluctuații periodice între intervalul normal și intervalul crescut.

Cea de a doua categorie importantă de mutanți HBV constă în *mutanții de scăpare*, caz în care apare o substituție unică a unui aminoacid, de la glicină la arginină, la poziția 145 a determinantului *a* imunodominant, comună pentru toate tipurile de AgHBs. Această modificare a AgHBs conduce la o modificare de conformație esențială care are ca rezultat pierderea activității de neutralizare a anticorpilor anti-HBs. Acest mutant *a* specific HBV a fost observat în două situații, imunizarea activă și pasivă, în care presiunea imunologică umorală poate favoriza modificările de evoluție („scăparea") în virus – la nivelul unui număr redus de receptori ai vaccinului antihepatită B care au fost infectați cu HBV în ciuda apariției anterioare a anticorpilor anti-HBs neutralizanți și la primitorii unui ficat transplantat care au derulat procedura pentru hepatită B și care au fost tratați cu un preparat anti-HBs monoclonal cu putere ridicată. Deși astfel de mutanți nu au fost recunoscuți în mod frecvent, existența lor reprezintă o preocupare, deoarece poate complica strategiile de vaccinare și diagnosticarea serologică.

Diferite tipuri de mutații apar în timpul terapiei antivirale pentru hepatita cronică B cu analogi nucleozidici; astfel, „YMDD" și mutații similare ale polimerazei de HBV sunt descrise în Cap. 40.

Alte regiuni extrahepatice

Antigenele hepatitei B și HBV ADN au fost identificate în regiunile extrahepatice, incluzând ganglionii limfatici, măduva hematopoietică, limfocitele circulante, splina și pancreasul. Deși virusul nu apare ca fiind asociat cu lezarea țesuturilor în niciuna dintre aceste regiuni extrahepatice, prezența sa în aceste rezervoare „la distanță" a fost folosită pentru a explica recurența infecției HBV după transplantul ortotopic de ficat. O înțelegere mai completă a relevanței clinice a HBV extrahepatic rămâne încă de explicat.

Hepatita D

Agentul de hepatită delta, sau HDV, unicul membru al genului *Deltavirus*, este un virus ARN defect care coinfectează și necesită prezența HBV (sau a altui hepadnavirus) pentru replicare și exprimare. Puțin mai mic decât HBV, virusul delta este un virus sensibil la formalină, are diametrul de 35 până la 37 nm, cu o structură hibridă. Nucleocapsida exprimă antigenul delta, care nu este omolog antigenic cu niciuna dintre antigenele HBV, și conține genomul virusului. Nucleul delta este „încapsulat" de învelișul exterior al AgHBs, care nu poate fi diferențiat de cel al HBV, cu excepția compoziției relative de componente proteice majore, medii și largi ale AgHBs. Genomul este un ARN cu o singură catenă, circular, mic, cu 1700 de nucleotide, de polaritate negativă care nu este omolog cu HBV ADN (cu excepția unei zone mici a genei polimerazei), dar care are caracteristici și modelul de rulare în cerc al replicării care este comun genoamelor virusurilor satelite ale plantelor sau altor virusuri. ARN HDV conține multe zone de complementaritate internă; de aceea, se poate plia pe el însuși prin împerecherea bazelor interne pentru a forma o structură neobișnuită, foarte stabilă, sub forma unei tije care conține ribozom foarte stabil, cu care se poate autocliva. HDV ARN necesită o ARN polimerază II gazdă pentru replicarea sa via sinteza ARN prin transcripția ARN genomic la un ARN complementar antigenomic (catenă plus); ARN antigenomic servește la rândul său ca un model pentru sinteza ulterioară a ARN genomic. HDV ARN are un singur cadru deschis de citire și antigenul delta (AgHD), un produs al lanțului antigenomic, este singura proteină cunoscută HDV; AgHD are două forme: o specie cu 195 de aminoacizi, care

Scanned with OKEN Scanner

joacă un rol în facilitarea replicării HDV ARN, și o specie mare, din 214 aminoacizi, care pare a suprima replicarea, dar care este necesară pentru a asambla antigenele în virioni. S-a demonstrat că antigenele delta se leagă direct la ARN polimeraza II, determinând stimularea transcripției. Deși virionii compleți ai hepatitei D și lezarea ficatului necesită o funcție de cooperare a HBV, replicarea intracelulară a HDV ARN se poate produce în absența HBV. A fost descrisă heterogenitatea genomică printre izolatele HDV; cu toate acestea, consecințele fiziopatologice și clinice ale acestei diversități genetice nu au fost recunoscute. Spectrul clinic al hepatitei D este comun pentru toate cele șapte genotipuri identificate, dintre care cel predominant este genotipul 1.

HDV poate infecta o persoană simultan cu HBV (*coinfecție*) sau poate suprainfecta o persoană deja infectată cu HBV (*suprainfecție*); atunci când infectarea HDV este transmisă de la un donor cu un subtip AgHBs la un receptor AgHBs-pozitiv cu un subtip diferit, agentul HDV mai degrabă preia subtipul AgHBs al receptorului decât donatorul. Deoarece HDV se bazează absolut pe HBV, durata infecției cu HDV este determinată de durata (și nu o poate depăși) infecției cu HBV. Antigenul HDV este exprimat în principal în nucleul hepatocitului și este detectabil ocazional în ser. Pe perioada infecției acute cu HDV, anticorpii anti-HDV din clasa IgM predomină și pot fi detectați după 30-40 de zile de la apariția simptomelor. În cazul infecțiilor autolimitante, anticorpii anti-HDV au nivel scăzut și tranzitoriu, rămânând rareori detectabili după eliminarea AgHBs și a antigenului HDV. În cazul infecției cronice cu HDV, anticorpii anti-HDV au un titru ridicat și pot fi detectate atât IgM, cât și IgG anti-HDV. Antigenul HDV în ficat și HDV ARN în ser și ficat pot fi detectate în timpul replicării HDV.

Hepatita C

Virusul hepatitei C, care, înainte de a fi identificat, a fost etichetat ca „hepatită non-A, non-B," este un virus ARN linear, cu o singură catenă, de sens pozitiv, cu 9600 de nucleotide, genomul lui fiind similar ca organizare cu cel al flavivirusurilor și al pestivirusurilor; HCV este unicul membru al genului *Hepacivirus* din familia Flaviviridae. Genomul HCV conține un cadru unic de citire, larg deschis (genă), care codifică o poliproteină virală de aproximativ 3000 de aminoacizi, care este clivată după translația la intervalul de zece proteine virale. Capătul 5′ al genomului este alcătuit dintr-un domeniu netranslatat (care conține regiunea ribozomală de intrare internă) adiacentă genelor pentru patru proteine structurale, proteina nucleocapsidei core, C, două glicoproteine ale anvelopei, E1 și E2, și o proteină membranară, p7. Domeniul netranslatat 5′ și gena core sunt puternic conservate în genotipuri, dar proteinele anvelopei sunt codificate de un domeniu hipervariabil, care este diferit de la izolat la izolat și poate permite virusului să evadeze din anvelopa imunologică a gazdei, direcționat de proteinele anvelopei virale. Capătul 3′ al genomului include de asemenea un domeniu netranslatat și conține genele pentru șase proteine nestructurale (NS) NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A și NS5B. Proteaza cisteinică NS2 desface NS3 din NS2, iar proteaza serină NS3-4A desface toate proteinele din aval din poliproteine. Proteinele importante NS implicate în replicarea virală includ helicaza NS3, proteaza serinei NS3-NS4A și ARN polimeraza NS5B dependentă de ARN (**Fig. 38-6**). Deoarece HCV nu se replică prin intermediere ADN, nu se integrează în genomul gazdă.

Deoarece HCV are tendința de a circula într-un titru relativ scăzut, 10^3-10^7 virioni/mL, vizualizarea particulelor

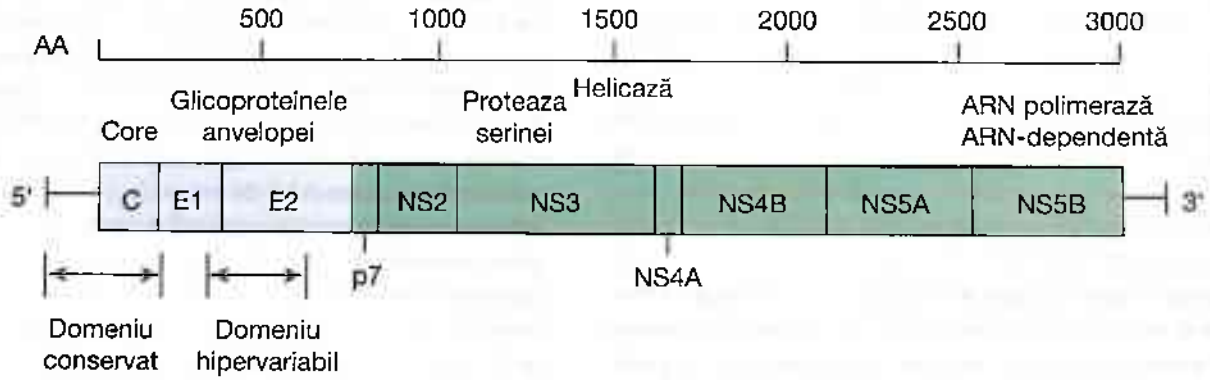


FIGURA 38-6

Organizarea genomului virusului hepatitic C și a proteinelor sale asociate cu 3 000 de aminoacizi (AA). Cele trei gene structurale de la capătul 5′ sunt regiunea core, C, care codifică nucleocapsida, și regiunile anvelopei, E1 și E2, care codifică glicoproteinele anvelopei. Domeniul netranslatat 5′ și regiunea C sunt puternic conservate printre elementele izolate, în timp ce domeniul E2 al anvelopei conține domeniul hipervariabil. Adiacent proteinelor structurale este p7, o proteină membranară care pare să funcționeze ca un canal ionic. La capătul 3′ sunt șase regiuni nestructurale (NS), NS2, care codifică proteaza cisteinei; NS3, care codifică proteaza serinei și o helicază ARN; NS4 și NS4B, NS5A și NS5B, care codifică ARN polimeraza dependentă de ARN. După translația întregii poliproteine, proteinele individuale sunt clivatete atât de proteaza gazdă cât și de cea virală.

Scanned with OKEN Scanner

virale, estimate a avea un diametru de 40-60 nm, este dificil de realizat. Cu toate acestea, rata de replicare a HCV este foarte ridicată, 10^{12} virioni pe zi, timpul de înjumătățire fiind 2,7 ore. Cimpanzeul este un model animal de ajutor, dar complicat. Deși nu există un model animal robust, reproductibil, mic, replicarea HCV a fost documentată la un model de șoarece imunodeficient care conține explanturi de ficat uman, la șoarecele transgenic și la modele de șobolani. Deși replicarea *in vitro* a fost dificilă, au fost descrise liniile celulare (sistemele replicon) derivate din carcinomul hepatocelular, care susțin replicarea HCV ARN manipulat genetic, trunchiat sau de lungime completă (dar nu vironi intacți). Recent, replicarea completă a HCV și a virionilor intacți de 55 nm au fost descriși în sistemele de culturi celulare. HCV intră în hepatocit prin intermediul receptorului CD81 care nu este specific ficatului și al proteinei claudin-1 care are legături specifice strânse cu ficatul. Bazându-se pe aceeași cale de asamblare și secreție ca și lipoproteinele de densitate scăzută (LPL), HCV se maschează sub forma unei lipoproteine care îi poate limita vizibilitatea la sistemul imun adaptativ și care poate explica abilitatea sa de a evada din anvelopa imună și eliminarea sa.

Cel puțin șase genotipuri majore distincte, precum și > 50 de subtipuri ale genotipurilor de HCV au fost identificate prin secvențierea nucleotidelor. Genotipurile diferă unul de altul în omologia secvențelor cu ≥ 30%. Deoarece divergența izolatelor HCV într-un genotip sau subtip și în aceeași gazdă pot varia insuficient pentru a defini un genotip distinct, aceste diferențe intragenotipice sunt considerate ca fiind *cvasispecii* și diferă în omologia secvențelor cu doar câteva procente. Diversitatea genotipurilor și a cvasispeciilor de HCV, care rezultă din rata sa ridicată de mutație, interferează cu imunitatea umorală efectivă. Au fost identificați anticorpii neutralizanți anti-HCV, dar aceștia au o viață scurtă, iar infecția HCV nu induce imunitate de durată împotriva reinfectării cu diferite virusurii sau chiar cu același virus. Astfel, nici imunitatea *heterologă*, nici cea *omoloagă* nu par a se dezvolta în mod normal după infecția acută HCV. Unele genotipuri HCV sunt răspândite în întreaga lume, în timp ce altele sunt mai restrânse din punct de vedere geografic (vezi „Epidemiologie și caracteristici globale"). În plus, sunt diferențe între genotipuri ca răspuns la terapia antivirală; cu toate acestea, rapoartele inițiale cu privire la diferențele de patogenitate ale genotipurilor nu au fost coroborate.

Disponibile în prezent, imunotestele de a treia generație, care încorporează proteinele din nucleu, NS3, și domeniile NS5, detectează anticorpii anti-HCV în timpul infecției acute. Cel mai sensibil indicator al infecției HCV este prezența HCV ARN, care necesită amplificare moleculară prin PCR sau amplificare transcripție-mediată (TMA) (Fig. 38-7). Pentru a permite standardizarea cuantificării HCV ARN printre laboratoare și teste comerciale, HCV ARN este raportat ca unități internaționale (UI) pe mililitru; sunt disponibile teste cantitative, ceea ce permite detectarea HCV ARN cu o sensibilitate de 5 UI/mL. HCV ARN

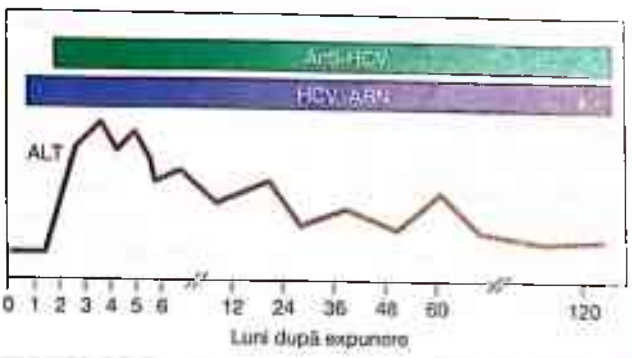


FIGURA 38-7
Schema caracteristicilor de laborator tipice în timpul hepatitei acute de tip C care progresează către cronicizare. HCV ARN este primul eveniment detectabil, care precede creșterea alaninaminotransferazei (ALT) și apariția anticorpilor anti-HCV.

poate fi detectat în câteva zile de la expunere la HCV - mult înainte de apariția anticorpilor anti-HCV - și persistă pe durata infecției cu HCV. Cu toate acestea, ocazional la pacienții cu infecție cronică HCV, HCV ARN poate fi detectabil doar intermitent. Aplicarea testelor moleculare sensibile pentru HCV ARN a indicat prezența HCV replicativ în limfocitele din sângele periferic al persoanelor infectate; totuși, așa cum este cazul HBV din limfocite, relevanța clinică a infecției cu limfocite HCV nu este cunoscută.

Hepatita E

Etichetată anterior ca fiind *hepatită non-A, non-B epidemică* sau *transmisă enteric*, HEV este un virus transmisibil pe cale enterică, apărut pentru prima dată în India, Asia, Africa, și America Centrală; în aceste regiuni geografice, HEV este cea mai des întâlnită cauză a hepatitei acute. Acest virus, cu caracteristici epidemiologice asemănătoare hepatitei A, este un virus de 32 până la 34 nm, neanvelopat, asemănător cu HAV, cu 7 600 de nucleotide, cu catenă unică și cu genom ARN de sens pozitiv. HEV are trei cadre deschise de citire (ORF) (gene), cea mai mare dintre ele, *ORF1*, codificând proteinele nestructurale implicate în replicarea virusului. O genă de dimensiune medie, *ORF2*, codifică proteina nucleocapsidei, proteina nestructurală majoră, iar cea mai mică, *ORF3*, codifică o proteină structurală a cărei funcție rămâne nedeterminată. Toate izolatele HEV par a aparține unui singur serotip, în ciuda heterogenității genomice de până la 25% și existenței a cinci genotipuri, dintre care doar patru au fost detectate la oameni; genotipurile 1 și 2 par a fi mai virulente, în timp ce genotipurile 3 și 4 sunt mai atenuate și sunt răspunzătoare de infecțiile subclinice. Rezervoarele animale contribuie la perpetuarea acestui virus, în special la porci. Însă nu este nicio omologie genomică sau antigenică între HEV și HAV sau alte picornavirusuri; HEV, deși se aseamănă cu calicivirusurile, este suficient de distinct de orice agent cunoscut pentru a merita

Scanned with OKEN Scanner

o nouă clasificare proprie ca gen unic, *Hepevirus*, în familia Hepeviridae. Virusul a fost identificat în fecale, bilă și ficat și este excretat în fecale în perioada târzie de incubație; răspunsurile imune la antigenele virale apar foarte devreme pe parcursul infecției acute. Atât IgM anti-HEV, cât și IgG anti-HEV pot fi identificați, însă ambii scad rapid, după infecția acută atingând niveluri joase în 9-12 luni. În prezent, testarea serologică pentru infecția HEV nu este disponibilă în mod curent.

PATOGENEZĂ

În circumstanțe obișnuite, niciunul dintre virusurile hepatice nu este cunoscut ca citopatic direct pentru hepatocite. Dovezile indică faptul că manifestările clinice și evoluția după o lezare acută a ficatului asociată hepatitei virale sunt identificate prin răspunsurile imunologice ale gazdei. La hepatitele virale, imunopatogeneza hepatitei B și C a fost studiată cel mai intens.

Hepatita B

Pentru HBV, existența purtătorilor inactivi de hepatită B cu histologie și funcție hepatică normală sugerează că virusul nu este direct citopatic. Faptul că pacienții cu deficiențe de competență imună celulară au mai multe șanse să rămână infectați decât să elimine HBV susține rolul răspunsurilor celulare imune în patogeneza leziunii hepatice legate de hepatita B. Modelul care prezintă susținerea experimentală cea mai ridicată implică celule T citolitice sensibilizate specific pentru a recunoaște antigenele virale ale gazdei și cele virale ale hepatitei B pe suprafața hepatocitului. Proteinele nucleocapsidice (AgHbc și posibil AgHBe), prezente în membrana celulară în cantități minime, constituie antigenele virale țintă care, împreună cu antigenele gazdă, determină celulele T citolitice să distrugă hepatocitele infectate cu HBV. Diferențele de robustețe și policlonalitate extinsă a răspunsului celulelor T citolitice CD8+ și în elaborarea citokinelor antivirale de către celulele T au fost invocate pentru a explica diferențele de rezultate dintre pacienții care se recuperează după hepatită acută și cei care evoluează la hepatită cronică sau între cei care prezintă o infecție ușoară și cei cu infecție HBV acută severă (fulminantă).

Deși apare un răspuns puternic al celulei T citolitice și celule hepatice infectate cu virus se elimină în timpul hepatitei B acute, > 90% din ADN HBV a fost descoperit la cimpanzeii infectați experimental pentru a dispărea din ficat și sânge înainte de infiltrarea celulară T maximă a ficatului și înainte de majoritatea apariția dovezilor biochimice și histologice ale lezării ficatului. Această observație sugerează că componentele sistemului imun moștenit și citokinele inflamatorii, independent de mecanismele antivirale citopatice, participă în răspunsul imun timpuriu la infecția cu HBV; s-a demonstrat că acest efect reprezintă eliminarea intermediarilor replicativi HBV din citoplasmă și a ADN-ului viral circular închis covalent din nucleii hepatocitelor infectate. În cele din urmă, răspunsurile celulelor T citolitice specifice HBV-HLA ale sistemului imun adaptativ sunt considerate responsabile de recuperarea după infecția HBV.

Dezbaterea asupra importanței relative a factorilor virali și ai gazdei în patogeneza leziunii hepatice asociată HBV continuă. Așa cum s-a menționat mai sus, mutanții genetici precore ai HBV au fost asociați cu rezultate mai grave ale infecției HBV (hepatită cronică gravă și fulminantă), sugerând că, în anumite circumstanțe, patogenicitatea relativă este o proprietate a virusului, nu a gazdei. Faptul că infecțiile concomitente HDV și HBV sunt asociate cu leziuni hepatice mai grave decât infecțiile HBV individuale și că celulele transfectate *in vitro* cu genă pentru antigen (delta) HDV exprimă antigenul HDV și apoi devin necrotice în absența oricăror influențe imunologice sunt, de asemenea, conforme cu efectul viral asupra patogenicității. Similar, la pacienții cărora li se efectuează un transplant de ficat pentru hepatita B cronică la stadiu final, apare ocazional leziune hepatică progresivă rapid în noul ficat. Acest pattern clinic este asociat cu un model histologic neobișnuit la noul ficat, *hepatita colestatică fibrotică*, care, ultrastructural, pare să reprezinte o sufocare a celulei cu cantități foarte mari de AgHBs. Această observație sugerează că, sub influența unor agenți imunosupresivi puternici, care să prevină respingerea alogrefei, HBV poate avea un efect citopatic direct asupra celulelor hepatice, independent de sistemul imun.

Deși mecanismul precis al leziunii hepatice în infecția HBV rămâne necunoscut, studiile proteinelor nucleocapsidice au clarificat toleranța imunologică profundă la HBV la sugarii născuți din mame cu infecție cronică cu HBV extrem de replicativ (AgHBe-pozitiv). La șoarecii transgenici cu AgHBe, expunerea *in utero* la AgHBe, care este suficient de mic pentru a traversa placenta, induce toleranța celulelor T la ambele proteine nucleocapsidice. Aceasta, în schimb, poate explica motivul pentru care, atunci când infecția apare atât de devreme în viață, eliminarea imunologică nu se produce, rezultând infecție pe toată durata vieții.

Trebuie să se facă o distincție importantă între infecția cu HBV dobândită la naștere, comună în zonele endemice, cum ar fi Orientul Îndepărtat, și infecția dobândită la maturitate, comună în Occident. Infecția din perioada neonatală este asociată cu dobândirea de toleranță imunologică la HBV, absența unei afecțiuni hepatice acute, dar și cu stabilirea aproape invariabilă a infecției cronice adesea pe întreaga durată a vieții. Infecția cu HBV dobândită neonatal poate determina câteva decade mai târziu ciroză și carcinom hepatocelular (vezi „Complicații și sechele"). Pe de altă parte, când infecția HBV este dobândită la adolescență sau la începutul maturității, răspunsul imun al gazdei la hepatocitele infectate cu HBV tinde să fie robust, o afecțiune hepatică acută este regula și nerecuperarea constituie excepția. După infecția dobândită la maturitate, cronicitatea este neobișnuită, iar riscul de carcinom hepatocelular este foarte redus. În baza acestor observații, unele autorități clasifică infecția

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

HBV într-o etapă „imunotolerantă", o etapă „imunoreactivă" și o etapă „inactivă". Această formulare oarecum simplistă nu se aplică deloc adultului tipic occidental cu hepatită B acută autolimitantă la care nu apare nicio perioadă de toleranță imunologică. Chiar și în rândul celor care au dobândit infecție cu HBV neonatal la care toleranța imunologică este stabilită definitiv, crizele intermitente de activitate necroinflamatorie hepatică punctează perioada în primele decenii ale vieții în care leziunea hepatică apare ca fiind pasivă (etichetată de unii ca etapă „imunotolerantă"). În plus, chiar și când este aparentă clinic, leziunea hepatică și fibroza progresivă apar în ultimele decenii (așa-numita etapă imunoreactivă sau imunotolerantă), nivelul toleranței imunologice la HBV rămâne semnificativ. Mai exact, la pacienții cu infecție HBV dobândită neonatal, există un echilibru dinamic între toleranță și intoleranță, al cărui rezultat determină expresia clinică a infecției cronice. Acele persoane care sunt infectate la naștere tind să prezinte un nivel relativ ridicat al toleranței imunologice în primele decenii de viață și un nivel relativ redus (doar uneori o pierdere) de toleranță în ultimele decenii ale vieții.

Hepatita C

Răspunsurile imune mediate celular și elaborarea de celulele T a citokinelor antivirale contribuie la limitarea infecției și a patogenezei leziunii hepatice asociate hepatitei C. Probabil, infectarea cu HCV a celulelor limfoide joacă un rol și în moderarea răspunsului imun la virus. HLA clasa I intrahepatică limitează celulele T citolitice direcționate spre nucleocapsidă, anvelopă, și s-a demonstrat existența antigenelor proteice nestructurale virale la pacienții cu hepatită C cronică. Aceste răspunsuri ale celulei T citolitice specifică virusului nu se corelează corespunzător cu gradul afectării hepatice sau cu recuperarea. Însă s-a ajuns la un acord care susține rolul în patogeneza leziunii hepatice asociată HCV al celulelor T helper CD4 activate de virus care stimulează prin citokinele pe care le generează, celulele T citotoxice CD8 specifice HCV. Aceste răspunsuri par a fi mai puternice (mai mari ca număr, mai diferite sub aspectul specificității antigenice virale, mai eficiente funcțional și mai de lungă durată) la pacienții care se recuperează după HCV decât la cei care suferă de infecție cronică. Mai multe alele HLA au fost corelate cu hepatita C autolimitantă, cea mai convingătoare fiind haplotipul C/C al genei IL28B. Deși s-a pus accent pe imunitatea adaptativă, s-a demonstrat că proteinele HCV interferează cu imunitatea moștenită, ducând la blocarea răspunsurilor la interferon tip 1 și la inhibarea semnalizării interferonului și a moleculelor efectoare în cascada de semnalizare a interferonului. De asemenea, s-a demonstrat că la limitarea infecției HCV contribuie celulele natural killer ale sistemului imun ereditar care funcționează atunci când moleculele din clasa 1 HLA necesare imunității adaptative eficiente sunt subexprimate. De remarcat că apariția numeroaselor cvasispecii virale și variația secvențială HCV permit virusului să scape de încercările gazdei de a limita infecția HCV prin imunitate umorală și celulară.

În cele din urmă, pentru a explica asocierea dintre hepatita C și un subset de pacienți cu hepatită autoimună și anticorpi pentru antigenul (anti-LKM) microzomal (LKM) ficat-rinichi (Cap. 40) a fost invocată reactivitatea încrucișată dintre antigenele virale (HCV NS3 și NS5A) și antigenele gazdei (citocrom P450 2D6).

MANIFESTĂRILE EXTRAHEPATICE

Deteriorarea țesutului, mediată de complexul imun, pare să joace un rol patogenetic în manifestările extrahepatice ale hepatitei B acute. Apariția ocazională a unui sindrom asemănător bolii serului, observat în hepatita B, pare corelată cu depunerea în pereții vaselor de sânge de complexe imune circulatoare AgHbs-anti-HBs, ducând la activarea sistemului complementului și scăderea nivelului seric al complementului.

La pacienții cu hepatită cronică B, pot apărea și alte tipuri de afectare a complexului imun. Glumerulonefrita cu sindrom nefrotic apare ocazional; AgHbs, imunoglobulinele și depunerea de C3 au fost descoperite în membrana bazală glomerurală. În timp ce vasculita generalizată (poliarterită nodoasă) se dezvoltă la mai puțin de 1% dintre pacienții cu infecție HBV cronică, 20–30% dintre pacienții cu poliarterită nodoasă au AgHbs în ser. La acești pacienți, arteriolele de dimensiuni mici și medii afectate conțin AgHbs, imunoglobuline și componente ale complementului. Altă manifestare extrahepatică a hepatitei virale, crioglobulinemia mixtă esențială (EMC), s-a raportat inițial a fi asociată cu hepatita B. Afecțiunea este caracterizată clinic prin artrită, vasculită cutanată (purpură palpabilă) și, ocazional, glomerulonefrită, iar serologic prin prezența complexelor imune crioprecipitabile circulante ale mai multor clase de imunoglobuline. Mulți pacienți cu acest sindrom prezintă boală hepatică cronică, însă asocierea cu infecția HBV este limitată; în schimb, o parte semnificativă prezintă infecție HCV cronică cu complexe imune circulante care conțin ARN HCV. Glomerulonefrita cu complexe imune este o altă manifestare extrahepatică recunoscută a hepatitei C cronice.

PATOLOGIE

Leziunile morfologice tipice în toate tipurile de hepatită virală sunt similare și constau în infiltrare panlobulară cu celule mononucleare, necroză celulară hepatică, hiperplazia celulelor Kupffer și grade diferite de colestază. Regenerarea celulară hepatică este prezentă, așa cum este evidențiată de numeroasele figuri mitotice, celule multinucleate și formațiunile tip „rozetă" sau „pseudoacinare". Infiltrarea mononucleară constă în primul rând în limfocite mici, deși sunt prezente ocazional celulele plasmatice și eozinofilele. Deteriorările celulare hepatice constau în

degenerare și necroză celulară hepatică, autoliză celulară, balonarea celulelor și degenerare acidofilică a hepatocitelor (formând corpii apoptici). Hepatocitele mari, cu aspect de sticlă mată, ale citoplasmei apar în infecția cronică cu HBV, nu în cea acută; aceste celule conțin AgHbs și pot fi identificate histochimic cu orceină și aldehidfucsină. La hepatita virală necomplicată, rețeaua de reticulin este conservată.

În hepatita C, leziunea histologică este adesea remarcată pentru o paucitate relativă a inflamației, o creștere marcată a activității celulelor sinusoidale, agregatelor limfoide, prezența grăsimii (mai frecvent în genotipul 3 și corelată cu fibroza crescută) și, ocazional, leziuni ale canalului biliar în care celulele epiteliale biliare par adunate fără întreruperea membranei bazale. Ocazional, în hepatita D apare steatoza microveziculară. La hepatita E, o caracteristică histologică comună este colestaza marcată. O variantă colestatică a hepatitei A acute cu vindecare lentă a fost, de asemenea, descrisă.

O leziune histologică mai gravă, *necroza hepatică în punte (bridging necrosis)*, denumită și *necroză subacută sau confluentă sau hepatită de interfață* este constatată ocazional în hepatita acută. „Punțile" dintre lobuli rezultă din zone mari de autoliză celulară cu colapsul rețelei de reticulină. În mod caracteristic, puntea constă din reticul condensat, debriuri inflamatorii și celule hepatice degenerate care cuprind zonele portale adiacente, venele portalecentrale sau vena centrală până la lobulul central. Această leziune este considerată cu semnificație de prognostic, mulți pacienți prezentați inițial cu această leziune dezvoltând o evoluție subacută încheiată cu deces într-un interval de săptămâni-luni sau hepatită cronică gravă și ciroză; însă asocierea dintre necroza tip punte și un prognostic nefavorabil la pacienții cu hepatită acută nu a fost susținută. Astfel, deși demonstrarea acestei leziuni la pacienți cu hepatită cronică are o semnificație de prognostic (Cap. 40), demonstrarea sa pe parcursul hepatitei acute este mai puțin lipsită de semnificație, iar biopsiile hepatice pentru a identifica această leziune nu mai sunt efectuate de rutină la pacienții cu hepatită acută. În cazul *necrozei hepatice masive* (hepatită fulminantă, „atrofie galbenă acută"), caracteristica evidentă la examinarea postmortem este ficatul mic, contractat, moale. Examinarea histologică arată o necroză masivă și autoliză hepatocitică în majoritatea lobulilor cu colapsul extins și condensarea rețelei de reticulină. Când documentarea histologică este necesară pentru tratamentul hepatitei fulminante sau foarte grave, se poate efectua o biopsie pe cale transjugulară ghidată angiografic care permite efectuarea acestei proceduri invazive în prezența unei coagulopatii grave.

Studiile imunohistochimice și electronomicroscopice au localizat AgHbs în citoplasmă și membrana plasmatică a hepatocitelor infectate. În schimb, AgHbc predomină în nucleu, însă ocazional cantitățile mici apar, de asemenea, în citoplasmă și membrana celulară. Antigenul HDV este localizat în nucleul hepatocitului, în timp ce antigenele HAV, HCV și HEV sunt localizate în citoplasmă.

EPIDEMIOLOGIE ȘI CARACTERISTICI GLOBALE

Înainte de disponibilitatea testelor serologice pentru virusurile hepatitice, toate cazurile de hepatită virală au fost etichetate fie ca „infecțioase", fie ca „serice". Totuși, modurile de suprapunere a transmisiei și o *distincție clară între diferite tipuri de hepatită virală nu se pot face decât pe baza unor caracteristici clinice sau epidemiologice* (**Tabelul 38-2**). Cele mai exacte mijloace pentru a distinge între tipuri diferite de hepatită virală implică teste serice specifice.

Hepatita A

Acest agent este transmis aproape exclusiv pe cale fecal-orală. Transmiterea de la persoană la persoană a HAV este sporită ca urmare a igienei personale precare și a supraaglomerării; epidemiile extinse, precum și cazurile sporadice au fost cauzate de alimente contaminate, apă, lapte, zmeură și căpșuni înghețate, ceapă verde importată din Mexic și fructe de mare. De asemenea, este frecventă și transmiterea intrafamilială și intrainstituțională. Observațiile epidemiologice timpurii susțin predilecția pentru hepatită A toamna târziu și la începutul iernii. În zonele temperate, undele epidemice au fost înregistrate la fiecare 5-20 de ani din cauza apariției de segmente noi de populație neimună; însă, în țările dezvoltate, incidența hepatitei A a scăzut, probabil ca urmare a sanitației îmbunătățite, iar aceste modele ciclice nu mai sunt respectate. Nu s-a identificat nicio stare de purtător HAV după hepatita A acută; perpetuarea virusului în natură depinde probabil de infecția subclinică neepidemică, inaparentă, de ingerarea de alimente sau apă contaminată, sau importată din zone endemice și/sau de contaminarea legată de rezervoare din mediu.

În populația generală, prevalența anticorpilor anti-HAV, markeri pentru infecția HAV anterioară, crește odată cu înaintarea în vârstă și cu scăderea statutului socioeconomic. În anii 1970, dovezile serologice ale unei hepatite A anterioare au fost evidențiate la aproximativ 40% din populația urbană din Statele Unite, majoritatea acestor persoane nereclamând niciodată simptome de hepatită. În decadele următoare însă, prevalența anti-HAV a scăzut în Statele Unite. În țările în curs de dezvoltare, expunerea, infecția și imunitatea ulterioară sunt aproape universale în copilărie. Având în vedere că frecvența infecțiilor subclinice în copilărie scade în țările dezvoltate, a apărut un grup susceptibil de adulți. Hepatita A tinde să fie mai simptomatică la adulți; astfel, paradoxal, pe măsură ce frecvența infecției cu HAV scade, probabilitatea de apariție a hepatitei HAV aparente clinic, chiar grave, crește la populația adultă susceptibilă. Călătoriile în zonele endemice constituie o sursă frecventă de infecție pentru adulții din zonele neendemice. Focarele epidemiologice descoperite mai recent ale infecției cu HAV includ centre de îngrijire a copiilor, unități de îngrijire intensivă neonatală, bărbați homosexuali cu comportament promiscuu și

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 38-2

CARACTERISTICILE CLINICE ŞI EPIDEMIOLOGICE ALE HEPATITELOR VIRALE

CARACTERISTICĂ	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubaţie (zile)	15-45, medie 30	30-180, medie 60-90	15-160, medie 50	30-180, medie 60-90	14-60, medie 40
Debut	Acut	Insidios sau acut	Insidios	Insidios sau acut	Acut
Preferinţă de vârstă	Copii, adulţi tineri	Adulţi tineri (pe cale sexuală şi prin piele), sugari, copii mici	Orice vârstă, însă mai frecventă la adulţi	Orice vârstă (similar cu HBV)	Adulţi tineri (20-40 de ani)
Transmitere					
Fecal-orală	+++	–	–	–	+++
Prin piele	Neobişnuit	+++	+++	+++	–
Perinatală	–	+++	±[a]	+	–
Sexuală	±	++	±[a]	++	–
Clinic					
Gravă	Uşor	Ocazional, grav	Moderat	Ocazional, grav	Usor
Fulminantă	0,1%	0,1-1%	0,1%	5-20%[b]	1-2%[e]
Progresie spre cronicizare	Nu	Ocazional (1-10%) (90% la nou-născuţi)	Comun (85%)	Comun[d]	Nu
Purtător	Nu	0,1-30%[c]	1,5-3,2%	Variabil[f]	Nu
Cancer	Nu	+(Infecţie neonatală)	+	±	Nu
Prognostic	Excelent	Înrăutăţit cu vârsta, slăbire	Moderat	Acut, bun Cronic, slab	Bine
Profilaxie	IG, vaccin inactivat	HBIG, vaccin recombinant	Nu	Vaccin HBV (niciunul pentru purtători HBV)	Vaccin
Terapie	Niciuna	Interferon Lamivudină Adefovir Interferon pegilat Entecavir Telbivudin Tenofovir	Interferon pegilat plus ribavirin Telaprevir Boceprevir	Interferon sau interferon pegilat (eficienţă moderată)	Nu

[a] În primul rând, cu coinfecţie HIV şi nivel ridicat al viremiei la cazul indx; risc aproximativ 5%.
[b] Până la 5% în coinfecţia acută HBV/HDV; până la 20% la suprainfecţia HDV a infecţiei HBV cronice.
[c] Variază semnificativ în lume şi la subpopulaţiile din anumite ţări; vezi textul.
[d] La coinfecţia acută HBV/HDV, frecvenţa cronicităţii este aceeaşi pentru HBV; în cazul suprainfecţiei, cronicitatea este invariabilă.
[e] 10-20% la femeile însărcinate.
[f] Comun în ţările mediteraneene, rar în America de Nord şi Europa occidentală.
Abreviere: HBIG, imunoglobulină hepatită B.

utilizatorii de droguri injectabile. Deşi hepatita A se transmite rar prin sânge, s-au identificat mai multe epidemii la receptorii de concentrate de factori de coagulare. În Statele Unite, introducerea programelor de vaccinare împotriva hepatitei A în rândul copiilor din statele cu incidenţă ridicată a determinat o reducere > 70% a incidenţei anuale a infecţiilor noi cu HAV şi a schimbat încărcătura de noi infecţii de la copii la adulţii tineri.

Hepatita B

Inocularea percutanată a fost recunoscută ca o cale majoră a transmiterii hepatitei B, însă denumirea demodată de „hepatită serică" este o etichetă inexactă pentru spectrul epidemiologic al infecţiei cu HBV recunoscut în prezent. Aşa cum veţi vedea în continuare, majoritatea cazurilor de hepatită transmisă prin transfuzie de sânge nu este cauzată de HBV; mai mult, la aproximativ două treimi dintre pacienţii cu hepatită B acută, nu se poate obţine un istoric de expunere percutanată identificabilă. Recunoaştem în prezent că multe cazuri de hepatită B rezultă din moduri mai puţin evidente de transmisie nepercutanată sau percutanată acoperită. AgHbs a fost identificat în aproape fiecare fluid organic al persoanelor infectate şi cel puţin o parte dintre aceste fluide organice – în special sperma şi saliva – sunt infecţioase, deşi mai puţin decât serul, când sunt administrate percutanat sau pe altă cale la animalele experimentale. Dintre căile nepercutanate de transmitere a HBV, cea orală a fost documentată ca o rută potenţială, dar ineficientă, de expunere. În consecinţă, cele două căi nepercutanate cu cel mai mare impact sunt contactul intim (în special sexual) şi transmiterea perinatală.

În Africa Subsahariană, contactul intim între copiii mici este considerat esențial în menținerea ridicată a frecvenței hepatitei B în populație. Transmiterea perinatală apare în primul rând la sugarii născuți din mame purtătoare de AgHbs sau mame cu hepatită B acută în al treilea trimestru de sarcină sau în perioadă postnatală timpurie. Transmiterea perinatală este rară în America de Nord și Europa Occidentală, însă apare cu o frecvență ridicată și constituie cel mai important mod al perpetuării HBV în Orientul Îndepărtat și țările în curs de dezvoltare. Deși modul exact al transmiterii perinatale este necunoscut și deși circa 10% dintre infecții pot apărea *in utero*, dovezile epidemiologice sugerează că majoritatea infecțiilor apar aproximativ la momentul nașterii și nu au legătură cu alăptarea. Probabilitatea transmiterii perinatale a HBV se corelează cu prezența AgHBe și replicarea virală accentuată; 90% dintre mamele AgHBe-pozitive și doar 10-15% dintre cele anti-Hbe-pozitive transmit infecția HBV fătului. În majoritatea cazurilor, infecția acută la nou-născuți este asimptomatică clinic, însă copilul are toate șansele să rămână infectat cronic.

Cele > 350-400 de milioane de purtători de AgHbs din lume constituie principalul rezervor de hepatită B la oameni. În timp ce AgHbs seric este rar (0,1-0,5%) la populația normală din Statele Unite și Europa Occidentală, o prevalență de până la 5-20% s-a constatat în Orientul Îndepărtat și în unele țări din zona tropicală, la persoanele cu sindrom Down, lepră lepromatoasă, leucemie, boala Hodgkin și poliarterită nodoasă, la pacienții cu boală renală cronică supuși hemodializei și la consumatorii de droguri injectabile.

Alte grupuri cu niveluri ridicate de infecție HBV includ partenerii de viață ai persoanelor infectate acut, bărbații homosexuali, lucrătorii medicali expuși la sânge, persoanele care necesită transfuzii repetate, în special cu produse de sânge (de exemplu, hemofilicii), rezidenții și personalul instituțiilor de îngrijire pentru persoanele cu handicap, prizonierii și, într-o măsură mai mică, membrii familiei pacienților infectați cronic. La donatorii de sânge voluntari, prevalența anti-HBs, o reflectare a infecției HBV anterioare, este cuprinsă între 5 și 10%, însă prevalența este mai mare în cazul unui statut socioeconomic redus, vârstnicii și persoanele expuse la produse sangvine – inclusiv cele menționate mai sus. Datorită screeningului virologic foarte sensibil al sângelui donatorului, riscul dobândirii infecției HBV dintr-o transfuzie de sânge este de 1 la 230 000.

Prevalența infecției, modurile de transmisie și comportamentul uman conlucrează pentru a forma diferitele modele epidemiologice geografice ale infecției HBV. În Orientul Îndepărtat și Africa, hepatita B, o boală a nou-născuților și a copiilor mici, este perpetuată printr-un ciclu de răspândire materno-neonatal. În America de Nord și Europa Occidentală, hepatita B este în primul rând o boală a adolescentului și a adultului tânăr, momentul vieții când apar contactele sexuale intime, precum și expunerile percutanate recreative și ocupaționale. Într-o anumită măsură însă, această dihotomie dintre regiunile geografice cu o prevalență ridicată și cele cu o prevalență scăzută a fost redusă prin imigrarea din zonele cu prevalență ridicată în cele cu prevalență redusă a bolii. Introducerea vaccinului antihepatită B la începutul anilor 1980 și adoptarea politicilor de vaccinare universale în copilăriea determinat în multe țări o scădere semnificativă, de aproximativ 90%, a incidenței infecțiilor noi cu HBV în acele țări, precum și a consecințelor grave ale infecției cronice, inclusiv carcinomul hepatocelular. Populațiile și grupurile pentru care se recomandă screening pentru infecția HBV sunt listate în **Tabelul 38-3**.

Hepatita D

Infecția cu HDV are o distribuție globală, dar au fost descrise două pattern-uri. În zona mediteraneeană (nordul Africii, sudul Europei, Orientul Mijlociu), hepatita D este endemică la pacienții cu hepatită B, boala fiind transmisă predominant pe căi nepercutanate, în special contact personal intim. În regiunile neendemice, de exemplu SUA și Europa de Nord, hepatita D apare la persoanele expuse frecvent la sânge și produse de sânge, în principal utilizatorii de droguri injectabile și hemofilicii. Infecția cu HDV poate fi introdusă într-o populație prin intermediul consumatorilor de droguri sau prin migrarea persoanelor din zonele endemice în cele neendemice. Astfel, pattern-urile migrării populațiilor și comportamentul uman care facilitează contactul percutanat joacă un rol important în introducerea și amplificarea infecției cu HDV. Ocazional, epidemiologia migrării hepatitei D este exprimată în epidemii explozive de hepatită gravă, ca cea apărută în sate izolate din America de Sud, ca și în centrele urbane din SUA. În ultimul rând, asemenea epidemii de hepatită D – fie coinfecție cu hepatita B, fie suprainfecție la cei deja infectați cu HBV – pot afecta distincția între zonele endemice și neendemice. La nivel global, incidența hepatitei D a scăzut la sfârșitul anilor 1990. Chiar și în Italia, o zonă HDV-endemică, măsurile de sănătate publică introduse pentru a controla hepatita D au determinat în anii 1990 o scădere a prevalenței de 1,5% pe an. Totuși, frecvența infecției cu HDV în prima decadă a secolului al XXI-lea nu a scăzut sub valorile înregistrate în anii 1990; rezervorul a fost susținut de supraviețuitorii infectați în anii 1970-1980 și de persoanele care au imigrat recent din țările cu endemie crescută în cele cu endemicitate mai scăzută.

Hepatita C

Efectuarea screeningului donatorilor de sânge pentru AgHbs și eliminarea surselor de sânge comerciale la începutul anilor 1970 au mai redus frecvența hepatitei transmise prin transfuzii, însă nu a eliminat-o. În anii 1970, dată fiind posibilitatea de infectare cu hepatită în urma unei transfuzii de sânge de la donatori voluntari, sângele cercetat pentru AgHbs a fost de aproximativ 10% pe pacient (până la

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 38-3

POPULAȚIILE CU RISC ÎNALT PENTRU CARE SE RECOMANDĂ SCREENINGUL INFECȚIEI CU HVB

Persoanele născute în țări/regiuni cu o prevalență crescută și intermediară a infecției cu HVB, incluzând imigranții, copiii adoptați și persoanele născute în Statele Unite care nu au fost vaccinate în copilărie și ai căror părinți au imigrat din zonele cu endemicitate mare a HVB
Contact sexual sau în gospodărie cu persoane cu hepatita B
Persoane care au utilizat droguri injectabile
Persoane cu parteneri sexuali multipli și cu istoric de boli cu transmitere sexuală
Bărbați homosexuali
Deținuții din centrele corecționale
Persoanele cu valori crescute ale alanin- sau aspartataminotransferazei
Persoane cu hepatită C sau infecție cu HIV
Pacienții hemodializați
Femeile însărcinate
Pacienții care necesită terapie imunosupresoare sau citotoxică

0,9% pe unitatea transferată); 90-95% dintre aceste cazuri au fost clasificate pe baza excluderii serologice a hepatitei A și B, ca hepatită „non-A, non-B". În cazul pacienților care aveau nevoie de transfuzie de produse din sânge, precum concentrate de factor de coagulare, riscul era și mai mare, până la 20-30%.

În anii 1980, autoexcluderea voluntară a donatorilor de sânge cu factori de risc pentru SIDA și introducerea ulterioară a screeningului donatorilor pentru anti-HIV au redus posibilitatea hepatitei transmise prin transfuzie la < 5%. La sfârșitul anilor 1980 și la începutul anilor 1990, introducerea primului test screening „surogat" pentru hepatita non-A, non-B [alaninaminotransferaza (ALT) și anti-Hbc, ambele identificând donatorii de sânge cu posibilitate mare de transmitere a hepatitei non-A, non-B receptorilor] și, în urma descoperirii HCV, prima generație de teste imunologice anti-HCV a redus frecvența hepatitei transmise prin transfuzie. Un studiu prospectiv asupra hepatitei transmise prin transfuzie, desfășurat între anii 1986 și 1990, a arătat că frecvența hepatitei transmise prin transfuzie într-un spital universitar urban a scăzut de la o medie de 3,8% pe pacient (0,45% pe unitatea transfuzată) la 1,5% pe pacient (0,19% pe unitate) în urma introducerii testării surogat și la 0,6% pe pacient (0,03% pe unitate) după introducerea testelor pentru anti-HCV de primă generație. Introducerea testelor de a doua generație pentru anti-HCV a redus frecvența hepatiei C transmise prin transfuzie la un nivel aproape imperceptibil – 1 la 100 000 –, rezultatele fiind susținute de introducerea testelor anti-HCV de generația a treia și a testării PCR automate a sângelui donat pentru ARN HCV, care a determinat reducerea riscului de infecție HCV la 1 din 2,3 milioane de transfuzii.

Pe lângă transmiterea prin transfuzie, hepatita C poate fi transmisă prin alte căi percutanate, precum utilizarea de droguri injectabile. Mai mult, acest virus poate fi transmis prin expunerea ocupațională la sânge, posibilitatea de infecție fiind crescută în centrele de hemodializă. Deși frecvența hepatitei C transmise prin transfuzie a scăzut datorită screeningului donatorilor, frecvența generală a hepatitei C rămâne aceeași până la începutul anilor 1990, când a scăzut cu 80%, paralel cu reducerea numărului de cazuri de consumatori de droguri injectabile. După excluderea unităților plasmatice anti-HCV pozitive, au apărut rareori cazuri sporadice de hepatită C împreună cu primitorii de preparate de imunoglobulină (IG) pentru utilizare intravenoasă (dar nu intramusculară).

Dovada serologică a infecției cu HCV apare la 90% dintre pacienții cu antecedente de hepatită transmisă prin transfuzie (aproape toate au debutat înainte de 1992, când s-a introdus a doua generație de teste de screening pentru HCV), hemofilicii și alți pacienți tratați cu factori de coagulare, consumatorii de droguri injectabile, 60-70% dintre pacienții cu hepatită „non-A, non-B" sporadică, fără identificarea factorilor de risc, 0,5% dintre donatorii de sânge voluntari, iar în cel mai recent studiu desfășurat în Statele Unite între 1990-2000, 1,6%din populația generală a Statelor Unite, mai precis 4,1 milioane de persoane (3,2 milioane cu viremie). Frecvențe comparabile ale infecției HCV apar în majoritatea statelor lumii, cu 170 milioane de persoane infectate la nivel mondial, însă cele mai multe cazuri se regăsesc în țări precum Egiptul, unde mai mult de 20% din populația unor orașe este infectată. Frecvența mare din Egipt este asociată echipamentului infectat utilizat în proceduri medicale și injectările nesigure din anii 1970. În Statele Unite, americanii de origine africană și mexicană prezintă o posibilitatea mai mare de infectare cu HCV decât populația albă. În perioada cuprinsă între 1988 și 1994, bărbații adulți în vârstă de 30-40 de ani au fost cei mai predispuși la infectarea cu HCV; cu toate acestea, într-un studiu efectuat între 1999-2000, vârsta de vârf s-a schimbat la 40-49 de ani; creșterea mortalității în rândul pacienților infectați cu hepatita C a crescut predominant în cazul grupului cu vârsta medie între 55 și 64 de ani. Astfel, în ciuda unei reduceri de 80% a noilor infecții cu

HCV din anii 1990, prevalența infecției HCV în rândul populației a fost susținută de îmbătrânirea grupului care a dobândit infecția cu 2-3 decenii mai devreme, în perioada 1960-1970, ca rezultat al autoinoculării de droguri recreaționale. Hepatita C reprezintă 40% din bolile hepatice cronice, este cea mai frecventă indicație pentru transplantul hepatic și se estimează că determină anual 8 000-10 000 de decese în Statele Unite.

Distribuțiaa genotipurilor HCV variază în diferitele părți ale lumii. La nivel mondial, genotipul 1 este cel mai comun. În Statele Unite, genotipul 1 reprezintă 70% dintre infecțiile HCV, în timp ce genotipurile 2 și 3 reprezintă 30%; în rândul americanilor de origine africană, frecvența genotipului 1 este și mai mare (90%). Genotipul 4 este predominant în Egipt, genotipul 5 este localizat în Africa de Sud, iar genotipul 6 în Hong Kong.

La majoritatea donatorilor de sânge asimptomatici s-au descoperit anticorpi anti-HCV, iar 20-30% dintre persoanele cu hepatită acută C nu au fost incluse într-un grup de risc recunoscut; cu toate acestea, mulți donatori de sânge acuză comportamente riscante atunci când sunt chestionați cu atenție.

Așa cum se transmite prin sânge, HCV se poate transmite pe cale sexuală și perinatal; totuși, ambele căi de transmitere sunt ineficiente pentru hepatita C. Deși 10-15% dintre pacienții cu hepatită acută C raportează surse de infecție sexuală, majoritatea studiilor nu au putut identifica transmiterea sexuală a acestui agent. Șansele de transmitere sexuală sau perinatală au fost estimate la aproximativ 5%, sub coeficientul infecției cu HIV și HBV. Mai mult, transmiterea sexuală apare în cazul persoanelor cu mai mulți parteneri sexuali și implicit purtători de boli cu transmitere sexuală. Transmiterea infecției HCV este rară între partenerii monogami și stabili. Alăptarea nu crește riscul de infectare cu HCV între mama infectată și copilul său. Infectarea personalului medical nu este considerabil mai mare decât în rândul populației generale; cu toate acestea, lucrătorii din sistemul medical sunt mai predispuși să dobândească infecția cu HCV prin înțepături accidentale, eficacitatea acestora fiind de 3%. Infecția de la contacții domestici este, de asemenea, rară.

Alte grupuri cu frecvență crescută de HCV includ pacienții care necesită hemodializă și transplant de organe, cei care necesită transfuzii în cazul chimioterapiei pentru cancer, persoanele infectate cu HIV și cele cu nivel neobișnuit de crescut de aminotransferază serică. La indivizii imunosupresați, pot fi detectate nivelurile de anti-HCV, iar diagnosticul poate impune testarea pentru ARN HCV. Deși cazurile noi de hepatită C acută sunt rare, cele nou diagnosticate sunt comune persoanelor sănătoase care au experimentat injecții cu droguri acum 2-3 decenii. Aceste cazuri rămân necunoscute de-a lungul anilor, până la descoperirea lor prin screening de laborator pentru controale medicale de rutină, prin cereri de asigurare și donări de sânge. Grupurile populaționale pentru care se recomandă screening HCV apar în **Tabelul 38-4**.

Hepatita E

Acest tip de hepatită, identificat în India, Asia, Africa, Orientul Mijlociu și America Centrală, este asemănător hepatitei A din punct de vedere al modului enteric de răspândire. Cazurile recunoscute apar în urma contaminării surselor de apă, așa cum se întâmplă după inundațiile musonice, dar pot exista sporadic și cazuri izolate. Trăsătura epidemiologică care diferențiază HEV de alți agenți enterici este raritatea răspândirii de la o persoană la alta, de la persoanele infectate la contacții lor apropiați. Infecțiile apar în populațiile imune la HAV, în special la adulții tineri. În zonele endemice, prevalența anticorpilor anti-HEV este ≤ 40%. În zonele neendemice ale lumii, ca Statele Unite, hepatita E acută aparentă clinic este extrem de rară; cu toate acestea, prevalența anticorpilor anti-HEV poate fi de peste 20% în aceste zone. În zonele neendemice, HEV nu explică niciunul dintre cazurile sporadice de hepatită „non-A, non-B"; totuși, s-au descoperit cazuri importate din zone endemice pe teritoriul Statelor Unite. Numeroase rapoarte sugerează un rezervor zoonotic de HEV la porcine.

TABEL 38-4

POPULAȚIILE CU RISC ÎNALT PENTRU CARE SE RECOMANDA SCREENINGUL INFECȚIEI CU HVC
Persoanele care au urmat tratament cu medicamente injectabile sau cele care au folosit droguri ilicite pe căi neinjectabile
Persoanele infectate cu HIV
Pacienții hemofilici care au primit tratament cu concentrate de factori de coagulare înainte de anul 1987
Pacienții hemodializați
Persoanele cu creșteri bruște ale nivelului aminotransferazei serice
Persoane supuse transfuziei sau transplantului înainte de iulie 1992
Copiii născuți de femei infectate cu hepatita C
Personalul medical din unitățile sanitare, care lucrează în sistemul de sănătate publică sau de urgență după înțepăturile cu ace de seringă sau expunerea mucoaselor la sânge contaminat cu HCV.
Partenerii sexuali ai persoanelor cu hepatită C.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CARACTERISTICI CLINICE ȘI DE LABORATOR

Simptome și semne

Hepatita virală acută apare în urma unei perioade de incubație care variază în funcție de agentul responsabil. În general, perioada de incubație pentru hepatita A variază între 15-45 zile (în medie, 4 săptămâni), pentru hepatita B și D între 30-180 zile (în medie, 8-12 săptămâni), pentru hepatita C între 15-160 zile (în medie, 7 săptămâni) și pentru hepatita E între 14-60 zile (în medie, 5-6 săptămâni). *Simptomele prodromale* ale hepatitei virale acute sunt sistemice și destul de variabile. Simptomele constituționale ca anorexia, greața și vărsăturile, oboseala, starea generală de rău, artralgiile, mialgiile, cefaleea, fotofobia, faringita, tusea și rinita acută pot precede instalarea icterului cu 1-2 săptămâni. Anorexia, greața și vărsăturile sunt frecvent asociate cu alterarea simțurilor olfactiv și gustativ. Febra scăzută, 38-39^{0}C (100-102^{0}F) este mai frecventă în hepatita A și E decât în hepatita B sau C, exceptând cazul când hepatita B este asociată cu un sindrom asemănător bolii serului; rareori, o febră de 39,5-40^{0}C (103-104^{0}F) acompaniază simptomele constituționale. Urina închisă la culoare și materiile fecale decolorate sunt remarcate de pacient cu 1-5 zile înainte de apariția icterului clinic.

Odată cu apariția *icterului clinic*, intensitatea simptomelor prodromale constituționale scade de obicei, dar, în cazul anumitor pacienți, pierderea ușoară în greutate (2,5-5 kg) este frecventă și poate continua pe toată durata icterului. Ficatul este mare și sensibil, putând fi însoțit de durere și disconfort în hipocondrul drept. Rareori, pacienții prezintă un tablou clinic de colestază, care sugerează obstrucția biliară extrahepatică. Splenomegalia și adenopatia cervicală apar la 10-20% dintre pacienții cu hepatită acută. Rar, câteva hemangioame stelate apar în faza icterică și dispar în timpul convalescenței. În *faza de recuperare*, simptomele constituționale dispar, dar ficatul mărit și anomaliile testelor biochimice sunt încă evidente. Durata fazei posticterice este variabilă, între 2 și 12 săptămâni, și se prelungește de obicei în hepatita B și C. Recuperarea clinică și biochimică completă este așteptată în 1-2 luni după hepatita A și E, și 3-4 luni după debutul icterului în 75% dintre cazurile de hepatită B și C necomplicate, autolimitante (hepatita B acută este autolimitantă la 95-99% dintre adulții sănătoși, în timp ce hepatita C este autolimitantă doar la 15%). Este de reamintit faptul că recuperarea biochimică poate întârzia. Mulți dintre pacienții cu hepatită virală nu devin niciodată icterici.

Infecția cu HDV poate apărea în prezența unei hepatite B acute sau cronice; durata hepatitei B determină durata infecției cu HDV. Dacă cele două tipuri de hepatită acută apar simultan, caracteristicile clinice și biochimice nu pot fi diferențiate de cele ale hepatitei B singure, deși uneori acestea sunt mai severe. În comparație cu pacienții care prezintă hepatită B *acută*, cei cu infecție *cronică* pot susține replicarea HDV pe termen nedefinit. Acest lucru se întâmplă atunci când infecția cu HDV apare în prezența unei hepatite B acute nevindecate. Mai frecvent, hepatita D acută se cronicizează atunci când se suprapune infecției HBV cronice. În astfel de situații, suprainfectarea cu HDV apare ca o exacerbare clinică sau un episod asemănător hepatitei virale acute la un individ deja infectat cronic cu HBV. Suprainfectarea cu HDV la un pacient bolnav de hepatită B cronică conduce adesea la agravarea stării clinice (vezi mai jos).

Pe lângă suprainfecția cu alte virusuri hepatitice, evenimentele clinice asemănătoare hepatitei acute la persoanele cu hepatită B cronică pot însoți seroconversia spontană a AgHBe la anti-HBe sau reactivarea spontană (adică transformarea din infecție nereplicativă în replicativă). Aceste reactivări pot apărea, de asemenea, la pacienții imunosupresați terapeutic cu hepatită B cronică atunci când medicamentele imunosupresive/citotoxice sunt eliminate; în aceste cazuri, refacerea capacității imune se crede că permite relua-rea citolizei mediate imuno-celular a hepatocitelor infectate cu HBV. Ocazional, exacerbările clinice acute ale hepatitei B cronice reprezintă apariția unui mutant precore (vezi „Virologie și etiologie"), iar evoluția ulterioară la acești pacienți poate fi caracterizată prin exacerbări periodice.

Caracteristici de laborator

Nivelurile serice ale aminotransferazelor aspartat aminotransferază (AST) și alanin aminotransferază (ALT) (denumite anterior SGOT și SGPT) cresc variabil în timpul fazei prodromale a hepatitei virale acute și preced creșterea nivelului de bilirubină (Fig. 38-2 și 38-4). Totuși, nivelul acut al acestor enzime nu se corelează bine cu gradul afectării celulare hepatice. Nivelurile de vârf variază între 400 și 4 000 UI sau mai mult; aceste niveluri sunt de obicei atinse atunci când pacientul este clinic icteric și scad progresiv în faza de recuperare a hepatitei acute. Diagnosticarea hepatitei anicterice se bazează pe caracteristicile clinice și pe creșterile nivelului aminotransferazelor.

Icterul este de obicei vizibil la nivelul sclerei sau al pielii când valoarea bilirubinei serice este > 43 μmol/L (2,5 mg/dL). Când apare icterul, bilirubina serică a ajuns la un nivel care variază între 85 și 340 μmol/L (5-20 mg/dL). Bilirubina serică poate continua să crească în pofida scăderii nivelurilor aminotransferazelor serice. În majoritatea cazurilor, bilirubina totală este divizată în mod egal în fracțiuni conjugate și neconjugate. Nivelurile de bilirubină > 340 μmol/L (20 mg/dL) prelungite și persistente tardiv în evoluția hepatitei virale se asociază cel mai probabil cu afectare severă. Totuși, la unii pacienți cu anemie hemolitică subiacentă, precum deficiența de glucozo-6-fosfat dehidrogenază și siclemie, nivelul crescut al bilirubinei serice este frecvent, rezultat din hemoliza suprapusă. La acești pacienți, s-au constat niveluri ale bilirubinei > 513 μmol/L (30 mg/dL), care însă nu au fost asociate neapărat cu un prognostic nefavorabil.

Neutropenia și limfopenia sunt tranzitorii și sunt urmate de o limfocitoză relativă. Limfocitele atipice (care variază

între 2 și 20%) sunt mai comune în faza acută. Măsurarea timpului de protrombină (PT) este importantă în cazul pacienților cu hepatită virală acută, întrucât o valoare crescută poate reflecta o tulburare de sinteză hepatică, reprezentând o necroză hepatocelulară extinsă, cu prognostic nefavorabil. Uneori, un PT prelungit poate apărea doar asociat cu creșteri ușoare ale nivelului bilirubinei serice și al aminotransferazelor. Greața și vărsăturile prelungite, aportul inadecvat de carbohidrați și rezervele reduse de glicogen hepatic pot contribui la apariția ocazională a hipoglicemiei la pacienții cu hepatită virală gravă. Fosfataza alcalină serică poate fi normală sau ușor crescută, în timp ce scăderea albuminei serice este neobișnuită în hepatita virală acută necomplicată. La anumiți pacienți s-a observat steatoreea ușoară și tranzitorie, precum și hematuria microscopică și proteinuria minimă.

Creșterea difuză, dar ușoară, a fracției globulinice γ este comună în hepatita virală acută. Nivelurile IgG și IgM serice sunt crescute la o treime dintre pacienți în faza acută a hepatitei virale, însă nivelul seric al IgM este crescut caracteristic în hepatita A acută. Pe durata fazei acute a hepatitei virale, apar anticorpi antimușchi neted și împotriva altor celule constitutive; de asemenea, se constată ocazional și niveluri scăzute de factor reumatoid, anticorpi nucleari și heterofilici. În hepatita C și D, pot apărea anticorpi anti-LKM. Cu toate acestea, tipurile de anticorpi anti-LKM sunt diferiți unii de alții, precum și de tipurile de anticorpi anti-LKM caracteristici hepatitei autoimune tip 2 (Cap. 40). Autoanticorpii în hepatita virală sunt nespecifici și pot fi asociați altor boli virale sau sistemice. Spre deosebire de aceștia, anticorpii specifici virusului, care apar pe durata și după infecția cu virus hepatitic, sunt markeri serologici cu importanță în diagnostic.

Așa cum am descris anterior, sunt disponibile testele serologice cu ajutorul cărora se stabilește diagnosticul de hepatită A, B, C și D. Testele pentru detectarea HAV în materiile fecale sau ser nu sunt disponibile de rutină. Astfel, diagnosticul de hepatită A se bazează pe detectarea IgM anti-HAV pe durata fazei acute (Fig. 38-2). Factorul reumatoid poate determina rezultate fals pozitive în acest test.

Diagnosticul hepatitei B se bazează de obicei pe detectarea AgHbs în ser. Rareori, nivelurile AgHBs sunt prea scăzute pentru a fi detectate în timpul infecției acute HBV, chiar în contexul testelor imunologice înalt sensibile. În aceste cazuri, diagnosticul poate fi stabilit prin prezența IgM anti-HBc.

Titrul AgHBs este puțin legat de gravitatea afecțiunii clinice. Într-adevăr, există o corelație inversă între concentrația serică a AgHB și gradul de afectare a celulelor hepatice. De exemplu, titrurile sunt mai ridicate la pacienții imunosupresați, mai scăzute la pacienții cu boala hepatică cronică (dar mai crescute în hepatita cronică ușoară decât în cea severă) și foarte scăzute la pacienții cu hepatită acută fulminantă. Aceste observații sugerează că, în hepatita B, gradul de afectare a celulelor hepatice și evoluția clinică sunt legate mai degrabă de variațiile răspunsului imun al pacientului la HBV decât de cantitatea de AgHBs circulant. La persoanele imunocompetente, există totuși o corelație între markerii *replicării* HBV și afectarea hepatică (aspect discutat mai târziu).

Un alt marker serologic valoros pentru pacienții cu hepatită B este AgHBe. Utilitatea sa clinică principală este de indicator al infectivității relative. Întrucât AgHBe este invariabil prezent de timpuriu în hepatita acută B, testul pentru AgHBe este indicat în principal pentru urmărirea infecției cronice.

Pentru pacienții cu antigenemie de suprafață de durată necunoscută pentru hepatita B (de exemplu, donatori de sânge descoperiți AgHBs-pozitivi și trimiși la medic pentru a fi evaluați), testarea IgM anti-HBc poate fi utilă în diferențierea infecției acute sau recente (IgM anti-HBs pozitiv) de infecția cronică HBV (IgM anti-HBs negativ, IgM anti-HBs pozitiv). Un test IgM anti-HBs fals pozitiv se poate regăsi în cazul pacienților cu nivel ridicat al factorului reumatoid).

Anticorpii anti-HBs sunt rar detectabili în prezența AgHBs la pacienții cu hepatită B *acută*, însă 10–20% dintre persoanele cu hepatită B *cronică* pot prezenta un nivel scăzut de anti-HBs. Acest anticorp nu este direcționat împotriva determinantului comun de grup, *a*, ci împotriva determinantul heterotipic de subgrup (de exemplu, AgHBs al subtipului *ad* cu anti-HBs al subtipului *y*). În majoritatea cazurilor, acest model serologic nu poate fi atribuit infecției cu două subtipuri diferite de HBV, iar prezența acestui anticorp nu este un indicator al eliminării iminente a HBsAg. Atunci când se detectează acest anticorp, prezența sa nu are semnificație clinică (vezi „Virologie și etiologie").

În urma imunizării antihepatită B cu vaccin care constă din AgHBs singur, anti-HBs este doar un marker serologic. Modele serologice descoperite de hepatită B frecvent întâlnite și interpretările lor sunt listate în **Tabelul 38-5**. Testele pentru detectarea ADN HBV în ficat și ser sunt disponibile în prezent. Ca și AgHBe, ADN HBV seric este un indicator al replicării HBV, însă aceste teste pentru ADN HBV sunt mult mai sensibile și cantitative. Testele de hibridizare de primă generație pentru ADN HBV au o sensibilitate de 10^5-10^6 virioni/mL, un prag relativ sub care infectivitatea și lezarea hepatică sunt limitate, AgHBe fiind de obicei nedetectabil. În prezent, testele pentru ADN HBV s-au schimbat de la teste de hibridizare mai puțin sensibile la teste de amplificare (de exemplu, teste PCR care pot detecta 10-100 virioni/mL); printre testele PCR disponibile pe piață, mai folosite sunt cele cu sensibilitate crescută (5-10 UI/mL) și nivel dinamic ridicat (10^0-10^9 UI/mL). Odată cu sensibilitatea crescută, testele de amplificare rămân reactive sub pragul de infectivitate și lezare hepatică. Acești markeri sunt utili în urmărirea evoluției replicării HBV la pacienții cu hepatită cronică B care urmează tratament cu chimioterapie antivirală (de exemplu, cu interferon sau analogi nucleozidici) (Cap. 40). În cazul persoanelor imunocompetente care prezintă hepatită cronică B, pare să fie o corelație

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

generală între nivelul replicării HBV, reflectat de nivelul seric al ADN HBV, și gradul de afectare hepatică. Niveluri foarte crescute ale ADN HBV, exprimarea crescută a antigenelor virale și activitatea necroinflamatorie în ficat sunt asociate, exceptând interferența imunosupresiei cu răspunsul celulei T citolice la celulele infectate cu virus; reducerea replicării HBV cu medicamente antivirale tinde să fie însoțită de o ameliorare a histologiei ficatului. La pacienții cu hepatită cronică B, nivelurile înalte ale ADN HBV cresc riscul de ciroză, decompensare hepatică și carcinom hepatocelular (vezi „Complicații și sechele").

În cazul pacienților cu hepatită C, este destul de comun un model episodic de creștere a aminotransferazelor. Diagnosticul serologic specific pentru hepatita C se bazează pe demonstrarea prezenței în ser a anti-HCV. Atunci când se folosesc testele imunologice actuale, anti-HCV poate fi detectat în hepatita acută C în faza inițială a activității crescute a aminotransferazelor. Acest anticorp nu va fi niciodată detectabil la 5-10% dintre pacienții cu hepatită acută C sau poate deveni nedetectabil (deși rareori) după perioada de recuperare în hepatita C acută. La pacienții cu hepatită C cronică, anti-HCV este detectabil în > 95% din cazuri. Non-specificitatea poate modifica testele imunologice pentru anti-HCV, în special la persoanele cu probabilitate anterioară scăzută de infectare, precum donatorii de sânge voluntari sau persoanele cu factor reumatoid în circulație, care se poate lega de reactivii de testare; testarea pentru ARN HCV este folosită pentru a deosebi determinările anti-HCV fals-pozitive și cele adevărat pozitive. Testele pentru ARN HCV RNA sunt cele mai sensibile teste pentru infecția cu HCV și reprezintă „standardul de aur" în stabilirea diagnosticului de hepatită C. ARN HCV poate fi detectat chiar înainte de intensificarea activității aminotransferazelor și de apariția anti-HCV la pacienții cu hepatită C acută.

În plus, ARN HCV rămâne detectabil pe toată durata vieții la majoritatea pacienților cu hepatită C cronică (detectabil și în cazul persoanelor cu teste hepatice normale, adică purtători inactivi). Pentru puțini pacienți cu hepatită C fără anti-HCV, diagnosticul poate fi stabilit prin detectarea ARN HCV. Dacă toate aceste teste sunt negative, iar pacientul are în mod clar hepatită în urma expunerii la sânge prin înțepare sau la produse de sânge, poate fi pus diagnosticul de hepatită cauzată de agenți neidentificați.

Tehnicile de amplificare sunt necesare pentru detectarea ARN HCV; sunt disponibile două tipuri: unul este reprezentat de testul ADN complementar cu catenă ramificată (bDNA), în care semnalul de detecție (enzimă detectabilă colorimetric legată de proba ADN complementară) este amplificat. Cealălalt tip implică amplificarea țintă (sinteza de copii multiple ale genomului viral). Aceasta se poate realiza prin PCR sau TMA, în care ARN viral este invers transcris la ADN complementar și apoi amplificat prin cicluri repetate de sinteză ADN. Ambele tipuri pot fi folosite ca teste cantitative și ca măsură a „încărcăturii virale" relative; PCR și TMA cu sensibilitate de 10-10^2 UI/mL, sunt mai sensibile decât bDNA, cu sensibilitate de 10^3 UI/mL. Testele sunt disponibile într-o gamă dinamică largă (10-10^7 UI/mL). Determinarea nivelului ARN HCV nu reprezintă un marker de încredere pentru gravitatea bolii sau prognostic, dar poate fi util în prezicerea răspunsului potențial la tratamentul antiviral. Același lucru este valabil pentru determinarea genotipului HCV (Cap. 40).

O parte dintre pacienții cu hepatită C prezintă izolate anti-HBc în sânge, o reflecție a riscului comun al anumitor populații de expunere la multiplii agenți hepatici transmiși

TABEL 38-5

MODELE SEROLOGICE FRECVENTE ÎN HEPATITA B

AgHBs	ANTI-HBs	Anti-HBc	AgHBe	ANTI-HBe	INTERPRETARE
+	–	IgM	+	–	Hepatită B acută, infectivitate înaltă
+	–	IgG	+	–	Hepatită B cronică, infectivitate înaltă
+	–	IgG	–	+	1. Hepatită acută sau cronică B tardivă, infectivitate scăzută 2. AgHBe negativ („mutant-precore") hepatită B (cronică sau, rareori, acută)
+	+	+	+/–	+/–	1. AgHBs al unui subtip și anti-HBs heterotipic (comun) 2. Proces de seroconversie din AgHBs în anti-HBs (rareori)
–	–	IgM	+/–	+/–	1. Hepatită B acută 2. „Fereastră" anti-HBc
–	–	IgG	–	+/–	1. Purtător de hepatită B cu nivel scăzut 2. Hepatită B în antecedente
–	+	IgG	–	+/–	Recuperare după hepatită B
–	+	–	–	–	1. Imunizare cu AgHBs (după vaccinare) 2. Hepatită B în antecedente (?) 3. Fals-pozitiv

prin sânge. În aceste cazuri, Anti-HBc este aproape invariabil din clasa IgG și reprezintă de obicei o infecție HBV anterioară (ADN HBV nedetectabil), rareori infecție HBV curentă cu stare de purtător de virus de nivel scăzut.

Hepatita D poate fi identificată prin demonstrarea antigenului HDV intrahepatic sau, mai practic, a seroconversiei anti-HDV (creșterea titrului anti-HDV sau apariția *de novo* a anti-HDV). Antigenul HDV circulant, de asemenea, diagnostic pentru infecția acută, este detectabil doar pentru scurt timp sau deloc. Întrucât anti-HDV este adesea nedetectabil odată cu dispariția AgHBs, serodiagnosticul retrospectiv al infecției HBV și HDV simultane, autolimitante, este dificil. Diagnosticul precoce al infecției acute poate fi limitat de o întârziere de până la 30-40 zile în apariția anti-HDV.

Atunci când un pacient se prezintă cu hepatită acută și are AgHBs și anti-HDV în ser, stabilirea clasei de anti-HBc este utilă în stabilirea relației dintre infecția cu HBV și HDV. Deși IgM anti-HBc nu face diferențierea *absolută* între infecția HBV acută și cea cronică, prezența sa este un indicator esențial al infectării recente, iar absența sa, al unei infecții în antecedente. În cazul infecțiilor simultane acute cu HBV și HDV, IgM anti-HBc este detectabil, în timp ce pentru infecția HDV acută suprapusă pe HBV cronică, anti-HBc va fi din clasa IgG.

Testele pentru prezența ARN HDV sunt utile în stabilirea prezenței replicării HDV și a infectivității relative. Testele diagnostice pentru hepatita E sunt disponibile pe piață în numeroase țări din afara Statelor Unite. În Statele Unite, testele de diagnosticare pot fi efectuate în Centers for Disease Control and Prevention.

Biopsia hepatică este rareori necesară sau indicată în hepatita virală acută, exceptând cazul când diagnosticul este pus la îndoială sau atunci când rezultatele clinice sugerează hepatită cronică.

Algoritmul de diagnostic poate fi aplicat în evaluarea cazurilor de hepatită virală acută. Un pacient cu hepatită acută trebuie supus la patru teste serologice, AgHBs, IgM anti-HAV, IgM anti-HBc și anti-HCV (Tabelul 38-6). Prezența AgHBs, cu sau fără IgM anti-HBc, reprezintă o infecție HBV. Dacă IgM anti-HBc este prezent, infecția HBV este considerată acută; dacă IgM anti-HBc este absent, infecția HBV este considerată cronică.

Diagnosticul de hepatită B acută poate fi pus în absența AgHBs atunci când IgM anti-HBc este detectabil. Diagnosticul de hepatită A acută se bazează pe prezența IgM anti-HAV. Dacă IgM anti-HAV coexistă cu AgHBs, se poate pune diagnosticul de HAV și HBV simultane. Dacă IgM anti-HBc (cu sau fără AgHbs) este detectabil, atunci pacientul suferă de hepatită acută A și B simultane, iar dacă IgM anti-HBc este nedetectabil, pacientul suferă de hepatită A acută suprapusă infecției cronice cu HBV. Prezența anti-HCV susține diagnosticul de hepatită C acută. Uneori, testarea ARN HCV sau repetarea testării anticorpilor anti-HCV tardiv în evoluția bolii este necesară pentru a stabili diagnosticul. Absența tuturor markerilor serologici este asociată cu diagnosticul de hepatită „non-A, non-B, non-C", dacă rezultatul situația epidemiologică este adecvată.

În cazul pacienților cu hepatită cronică, testul inițial trebuie să constea în determinarea AgHBs și a anti-HCV. Anti-HCV susține și testarea HCV stabilește diagnosticul de hepatită C cronică. Dacă se pune un diagnostic serologic de hepatită B cronică, testarea pentru AgHBs și anti-HBe este indicată în scopul evaluării gradului de infectivitate. Testarea ADN HBV la acești pacienți oferă o

TABEL 38-6

ABORDAREA DIAGNOSTICĂ SIMPLIFICATĂ LA PACIENȚII CU HEPATITĂ ACUTĂ

TESTE SEROLOGICE DIN SERUL PACIENȚILOR				
AgHBs	IGM ANTI-HAV	IgM ANTI-HBc	ANTI-HCV	INTERPRETARE
+	–	+	–	Hepatită B acută
+	–	–	–	Hepatită B cronică
+	+	–	–	Hepatită A acută suprapusă pe o hepatită B cronică
+	+	+	–	Hepatită acută A și B
–	+	–	–	Hepatită A acută
–	+	+	–	Hepatită acută A și B (AgHBs sub limita de detecție)
–	–	+	–	Hepatită acută B (AgHBs sub limita de detecție
–	–	–	+	Hepatită C acută

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

măsurătoare mai mult cantitativă și sensibilă a nivelului de replicare a virusului, și de aceea este foarte folositoare pentru terapia antivirală (Cap. 40). Pentru pacienții cu hepatită B cronică și activitatea aminotransferazei normală în absența AgHBe, testarea seriată în timp este adesea necesară pentru a face diferența între starea de purtător inactiv și hepatita B cronică AgHBe-negativă cu activitate virologică și necroinflamatorie fluctuantă. În cazul persoanelor cu hepatită B, testarea pentru anti-HDV este utilă la cele cu boala acută și fulminantă, cu hepatită B cronică și exacerbări asemănătoare hepatitei acute, cu expuneri percutanate frecvente și la cele din zonele unde infecția cu HDV este endemică.

PROGNOSTIC

Toți pacienții anterior sănătoși care prezintă hepatită A acută se recuperează complet, fără sechele clinice. În mod similar, în cazul hepatitei B acute, 95-99% dintre adulții sănătoși anterior au o evoluție favorabilă și o recuperare completă. Anumite caracteristici clinice și de laborator sugerează o evoluție mai complicată și mai prelungită. Pacienții vârstnici și cei cu probleme medicale subiacente grave pot avea o evoluție prelungită și este mai probabil să prezinte hepatită gravă. Caracteristicile inițiale de prezentare ca ascita, edemul periferic și simptome de encefalopatie hepatică sugerează un prognostic nefavorabil. În plus, PT prelungit, nivel scăzut de albumină serică, hipoglicemie și valori foarte mari ale bilirubinei serice sugerează o afectare hepatocelulară severă. Pacienții cu aceste carcateristici clinice și de laborator necesită spitalizare imediată. Rata mortalității în hepatitele A și B este foarte scăzută (aproximativ 0,1%), dar crește cu înaintarea în vârstă și cu afecțiunile debilitante subiacente. La pacienții cu hepatită B care necesită spitalizare, rata mortalității este de 1%. Hepatita C este mai puțin severă pe durata fazei acute decât hepatita B și este mai probabil să fie anictерică; mortalitatea este rară, dar rata precisă a mortalității pe caz nu este cunoscută. În epidemiile de hepatită E transmisă prin apă din India și Asia, rata mortalității este 1-2% și până la 10-20% în rândul femeilor gravide. În cazul pacienților care suferă simultan de hepatită B și D, nu se înregistrează o rată crescută a mortalității comparativ cu cei suferind doar de hepatită B; cu toate acestea, în câteva epidemii recente de HBV și HDV simultane în rândul utilizatorilor de droguri injectabile, rata mortalității a fost de 5%. În cazul unei suprainfectări cu HDV a unei persoane cu hepatită B cronică, posibilitatea de hepatită fulminantă și deces a crescut substanțial. Deși rata mortalității pentru hepatita D nu a fost stabilită exact, în cazul epidemiilor de suprainfestație severă cu HDV pentru populațiile izolate cu o rată crescută de purtători de hepatită B, rata mortalității a fost înregistrată la peste 20%.

COMPLICAȚII ȘI SECHELE

Un număr mic dintre pacienții cu hepatită A suferă de *hepatită recurentă* la săptămâni și chiar luni de zile după vindecarea aparentă a unei hepatite acute. Recurențele sunt caracterizate prin reapariția simptomelor, creșterea nivelului aminotransferazelor, icter ocazional și excreția HAV în fecale. O altă variantă neobișnuită a hepatitei A este *hepatita colestatică*, ce se caracterizează prin icter colestatic persistent și prurit. Rareori, anomaliile testelor hepatice persistă mai multe luni, chiar pe durata unui an. Chiar dacă aceste complicații apar, hepatita A rămâne autolimitantă și nu evoluează către boala hepatică cronică. În faza prodromală a hepatitei B, la 5-10% dintre pacienți, poate apărea un sindrom asemănător bolii serului, caracterizat prin artralgii sau artrită, erupții cutanate, angioedem și, foarte rar, hematurie și proteinurie. Acest sindrom apare înainte de debutul clinic al icterului, pacienții fiind adesea diagnosticați în mod eronat cu boli reumatologice. Diagnosticul poate fi stabilit prin măsurarea nivelului aminotransferazelor serice, care este aproape invariabil crescut, și a AgHBs seric. Așa cum am menționat anterior, EMC este o boală a complexelor imune care poate complica hepatita cronică C și face parte dintre bolile limfoproliferative celulare B, care, în cazuri rare, se pot transforma în limfom celular B. Trebuie acordată atenție asocierii dintre hepatita C și bolile cutanate ca pofiria cutanată tardivă și lichenul plan. Mecanismul acestor asocieri este necunoscut. În sfârșit, cu privire la dependența HCV de secreția lipoproteinelor și de căile de asamblare, ca și de interacțiunea HCV cu metabolismul glucozei, hepatita C se poate complica cu steatoza hepatică, hipercolesterolemia, rezistența la insulină (și alte manifestări ale sindromului metabolic) și diabetul zaharat tip 2; atât steatoza hepatică, cât și rezistența la insulină par să accelereze fibroza hepatică și să diminueze capacitatea de răspuns la terapia antivirală (Cap. 40).

Cea mai periculoasă complicație a hepatitei virale este *hepatita fulminantă* (necroză hepatică masivă); din fericire, este un eveniment rar. Hepatita fulminantă apare în principal în hepatita B și D, precum și în hepatita E, dar cazuri rare de hepatită fulminantă A apar la adulții vârstnici și la persoanele care suferă de boală hepatică cronică, inclusiv, conform studiilor, hepatită cronică B și C. Hepatita B reprezintă > 50% dintre cazurile fulminante de hepatită virală, asociată într-o proporție considerabilă de cazuri cu hepatita D și în alte cazuri cu o hepatită cronică C subiacentă. Hepatita fulminantă este rar prezentă în hepatita C, dar hepatita E poate fi complicată de hepatita fulminantă fatală în 1-2% dintre toate cazurile și 20% la femeile gravide. Pacienții prezintă de obicei semne și simptome de encefalopatie care poate evolua la comă profundă. Ficatul este de obicei mic, iar PT extrem de prelungit. Combinația dintre scăderea rapidă a dimensiunilor ficatului, nivelul de bilirubină crescut rapid și prelungirea marcată a PT, chiar scăderea nivelului aminotransferazei, împreună cu simptomele clinice, de exemplu confuzie, dezorientare, somnolență,

ascită și edem, indică faptul că pacientul prezintă insuficiență hepatică cu encefalopatie. Edemul cerebral este frecvent; compresia trunchiului cerebral, sângerările gastrointestinale, sepsisul, respirația greoaie, colapsul cardiovascular și insuficiența renală reprezintă evenimente de stadiu terminal. Rata mortalității este extrem de mare (> 80% dintre pacienții în comă profundă), însă pacienții care supraviețuiesc pot evolua spre o recuperare biochimică și histologică completă. În cazul în care un donator de ficat poate fi găsit în timp util, transplantul de ficat poate salva viața pacienților cu hepatită fulminantă (Cap. 46).

Documentarea dispariției AgHBs după recuperarea clinică aparentă în hepatita B acută este extrem de importantă. Înainte de apariția metodelor de laborator pentru a diferența hepatita acută de exacerbările similare hepatitei acute (*reactivări spontane*) ale hepatitei B cronice, observațiile au sugerat că aproximativ 10% dintre pacienții anterior sănătoși au rămas AgHBs-pozitivi > 6 luni după debutul hepatitei B acute aparente clinic. Jumătate dintre aceste persoane au eliminat antigenul din circulație în următorii câțiva ani, însă alți 5% au rămas AgHBs-pozitivi. Studiile recente sugerează că rata reală a infecției cronice după hepatita B acută aparentă clinic este mai mică de 1% la adulții tineri, normali, imunocompetenți. Anterior, estimări mai mari ar fi putut fi afectate de includerea accidentală a exacerbărilor acute la pacienții infectați cronic; la acești pacienți, AgHBs-pozitiv cronici înainte de exacerbare, este puțin probabil să se producă conversia ulterioară la AgHBs-negativi. Indiferent dacă rata de cronicizare este de 10% sau de 1%, acești pacienți au anticorpi anti-HBc serici; anticorpii anti-HBs sunt nedetectați sau detectați la un nivel inferior împotriva specificității subtipului opus al antigenului (vezi „Caracteristici de laborator"). Acești pacienți: (1) pot fi purtători inactivi, (2) au hepatită cronică ușoară, de grad scăzut sau (3) suferă de hepatită cronică moderată până la severă, cu sau fără ciroză. Posibilitatea de a rămâne infectat cronic în urma infecției HBV acute este destul de mare la nou-născuți, persoane cu sindromul Down, pacienți hemodializați cronic și cei imunosupresați, inclusiv persoane infectate cu HIV.

Hepatita cronică este o complicație tardivă importantă a hepatitei B acute, care apare la un număr mic de pacienți cu boala acută, însă mult mai frecventă la cei care se prezintă cu infecție cronică fără să fi suferit de o afecțiune acută, așa cum se întâmplă de obicei după infecția neonatală sau la un pacient imunosupresat (Cap. 40). Anumite caracteristici clinice și de laborator sugerează evoluția hepatitei acute spre hepatită cronică: (1) absența rezoluției complete a simptomelor clinice de anorexie, pierdere în greutate, oboseală și persistența hepatomegaliei, (2) prezența necrozei hepatice în punte/multilobulară la biopsia ficatului la un pacient cu hepatită virală acută prelungită, (3) nivelurile serice ale aminotransferazelor, ale bilirubinei și ale globulinelor nu revin la valori normale în 6-12 luni după boala acută, (4) persistența AgHBe >3 luni sau a AgHBs > 6 luni după hepatita acută.

Deși hepatita D acută nu crește probabilitatea de cronicizare a hepatitei B acute simultane, hepatita D are capacitatea de a contribui la agravarea hepatiei B cronice. Suprainfecția cu hepatită D poate transforma hepatita B cronică ușoară sau inactivă în hepatită progresivă gravă și ciroză; de asemenea, poate accelera evoluția hepatitei B cronice. Unele suprainfecții HDV la pacienții cu hepatită B cronică conduc la hepatită fulminantă. Așa cum indică studiile longitudinale din ultimele trei decade, ratele anuale de ciroză și carcinom hepatocelular la pacienții cu hepatită cronică D sunt 4% și, respectiv, 2,8%. Deși infecțiile cu HDV și HBV sunt asociate cu afecțiuni hepatice severe, hepatita ușoară și chiar starea de purtător inactiv au fost identificate la unii pacienți, boala devenind indolentă în primii ani ai infecției.

În urma infectării acute cu HCV, probabilitatea de a rămâne cronic *infectat* este de 85-90%. Deși numeroși pacienți cu hepatită C cronică nu prezintă simptome, ciroza se poate dezvolta la 20% dintre aceștia în 10-20 de ani de afecțiune acută; în unele cazuri raportate de centrele de referință, ciroza a fost raportată la 50% dintre pacienții cu hepatită C cronică. Deși hepatita C cronică reprezintă 40% din cazurile de afecțiune hepatică cronică și dintre pacienții care suferă un transplant de ficat pentru boală hepatică în stadiu terminal în Statele Unite și Europa, la majoritatea pacienților cu hepatită C cronică, morbiditatea și mortalitatea sunt limitate la primii 20 de ani după debutul infecției. Evoluția hepatitei C cronice poate fi influențată de vârsta la care s-a instalat, durata infecției, imunosupresia, consumul de alcool excesiv, steatoză hepatică concomitentă, altă infecție cu virus hepatitic sau co-infecție cu HIV. De fapt, cazurile de hepatită cronică B și C grave și rapid progresive sunt recunoscute cu frecvență crescândă în rândul pacienților infectați cu HIV. Din contră, nici HAV, nici HEV nu cauzează boală hepatică cronică.

Complicațiile rare ale hepatitei virale includ pancreatita, miocardita, pneumonia atipică, anemia aplastică, mielita transversă și neuropatia periferică. Persoanele cu hepatită B cronică, în special cele infectate în perioada de sugar sau în copilăria mică și, în special, cele cu AgHBe și/sau nivel ridicat de ADN HBV, prezintă un risc crescut de carcinom hepatocelular. Acest risc este crescut și în cazul pacienților cu hepatită C cronică, apoape exclusiv la pacienții cu ciroză și aproape întotdeauna după cel puțin câțiva zeci de ani de boală, de obicei 30 (Cap. 50). La copii, hepatita B se poate prezenta rar cu hepatită anicterică, o erupție nepruriginoasă la nivelul feței, al feselor și al membrelor, și limfadenopatie (acrodermatita papulară a copiilor sau sindromul Gianotti-Crosti).

Rareori, hepatita autoimună (Cap. 40) poate fi declanșată de criză într-o hepatită acută autolimitantă, așa cum s-a raportat după hepatita acută A, B și C.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Bolile virale ca mononucleoza infecțioasă, infecția cu citomegalovirus, herpes simplex și virusuri coxsackie, toxoplasmoza pot avea simptome clinice comune cu hepatita virală și pot cauza creșteri ale nivelului aminotransferazei serice și, mai puțin comun, al bilirubinei serice. Teste precum cel heterofil diferențial și serologic pentru acești agenți sunt utile în diagnosticul diferențial, dacă rezultatele AgHbs, anti-HBc, IgM anti-HAV și anti-HCV sunt negative. Creșterea nivelului de aminotransferază poate însoți aproape toate infecțiile virale sistemice; alte cauze rare de leziune hepatică ce pot fi confundate cu hepatita virală sunt infecțiile cu: *Leptospira*, *Candida*, *Brucella*, *Mycobacteria* și *Pneumocystitis*. Istoricul complet al medicamentelor este extrem de important, deoarece numeroase medicamente și anumite substanțe anestezice pot cauza un tablou clinic de hepatită acută sau colestază (Cap. 39). La fel de important este istoricul „episoadelor repetate" neexplicate de hepatită acută. Istoricul trebuie să atragă atenția medicului asupra posibilității hepatitei cronice. Hepatita alcoolică trebuie, de asemenea, luată în considerare, dar de obicei nivelurile aminotransferazei serice nu sunt atât de ridicate, și se descoperă alte stigmate de alcoolism. Evidențierea la biopsia hepatică a infiltrației grase, a unei reacții inflamatorii neutrofilice și a „hialinului alcoolic" este în concordanță mai degrabă cu lezarea hepatică produsă de alcool decât de boala hepatică virală. Întrucât hepatita acută se poate prezenta cu durere în hipocondrul drept, greață și vărsături, febră și icter, aceasta poate fi confundată cu colecistita acută, calcul în canalul biliar comun sau colangită ascendentă. Pacienții cu hepatită virală acută pot tolera intervenția chirurgicală cu dificultate; astfel, este important să se excludă acest diagnostic, iar în cazurile neclare, poate fi nevoie de biopsie hepatică percutanată înainte de laparotomie. Hepatita virală la vârstnici este adesea diagnosticată greșit drept icter obstructiv cauzat de calculi în canalul biliar comun sau carcinom al pancreasului. Întrucât hepatita acută la persoanele în vârstă poate fi destul de severă și mortalitatea intraoperatorie ridicată, este nevoie de o evaluare atentă și completă, care include teste biochimice, radiografii ale arborelui biliar și chiar biopsie hepatică pentru a exclude o hepatopatie parenchimoasă primară. Alte afecțiuni care pot imita hepatita acută sunt insuficiența ventriculară dreaptă cu congestie hepatică pasivă sau sindroame de hiperperfuzie, precum cele asociate șocului, hipertensiunii arteriale severe sau insuficienței ventriculare stângi grave. De asemenea, în această categorie se include orice tulburare care interferează cu întoarcerea venoasă la inimă, precum mixomul atrial drept, pericardita constrictivă, ocluzia venoasă hepatică (sindromul Budd-Chiari) sau boala veno-ocluzivă. În general, caracteristicile clinice sunt suficiente pentru a diferenția aceste tulburări vasculare de hepatita virală. Ficatul gras acut din sarcină, colestaza din sarcină, eclampsia și sindromul HELLP (hemoliză, teste hepatice crescute și trombocite scăzute) pot fi confundate cu hepatita virală din sarcină. Foarte rar, metastazele hepatice pot mima hepatita virală acută sau chiar fulminantă. Ocazional, unele afecțiuni hepatice genetice sau metabolice (de exemplu, boala Wilson, deficiența de antitripsină α_1), precum și boala ficatului gras non-alcoolic, pot fi confundate cu hepatita virală.

TRATAMENT Hepatita virală acută

În hepatita B la adulții anterior sănătoși, care se prezintă cu hepatită acută clinic aparentă, recuperarea se produce la aproximativ 99%; prin urmare, există posibilitatea ca terapia antivirală să nu îmbunătățească rata de recuperare, nefiind astfel necesară. În cazurile rare de hepatită B acută severă, tratamentul cu analogi nucleozidici cu administrare pe cale orală, folosiți în tratarea hepatitei B cronice (Cap. 40) s-a dovedit eficient. Deși trialurile clinice nu au stabilit eficacitatea acestei abordări, deși hepatita B acută severă nu este indicată pentru terapie și chiar dacă durata terapiei nu a fost stabilită, majoritatea specialiștilor recomandă aplicarea unei terapii antivirale cu analog nucleozidic pentru hepatita acută B severă și nu pentru cea ușoară-moderată. În cazurile tipice de hepatită C acută, recuperarea este rară, regula fiind evoluția spre hepatită cronică. Metaanalizele trialurilor clinice mici sugerează că monoterapia cu interferon alfa (3 milioane de unități s.c. de trei ori pe săptămână) este benefică, reducând rata de cronicizare în mod considerabil, prin inducerea de răspunsuri susținute la 30-70% dintre pacienți. Într-un studiu german la care au participat 44 de pacienți cu hepatită C acută simptomatică, inițierea unei terapii intensive cu interferon alfa (5 milioane de unități s.c. pe zi timp de 4 săptămâni, apoi de trei ori pe săptămână pentru următoarele 20 de săptămâni) cu o medie de 3 luni de la infectare a evidențiat o rată de răpuns virologic susținut de 98%. Deși se recomandă tratament în hepatita acută C, regimul optim, durata terapiei și momentul de inițiere a terapiei rămân a fi stabilite. Numeroși experți optează în prezent pentru un tratament de 24 de săptămâni (începând la 2-3 luni de la debut) cu cel mai bun regim identificat pentru tratarea hepatitei cronice C, și anume interferon pegilat cu acțiune prelungită plus ribavirin (un analog nucleozidic), deși beneficiul ribavirinului adăugat nu a fost demonstrat (vezi Cap. 40 pentru doze). Dată fiind reducerea din ultimii 20 de ani a incidenței hepatitei C acute, oportunitățile de identificare și tratare a pacienților cu hepatită C acută sunt rare, exceptând utilizatorii de droguri injectabile. Totuși, epidemiologii din spitale descoperă lucrători din sistemul medical care acuză simptome de hepatită C în urma înțepării cu ace; când, după aceste accidente,

monitorizarea pentru creşterea ALT şi ARN HCV identifică hepatita C acută (risc de doar 3%) trebuie iniţiată terapia.

În pofida acestor consideraţii terapeutice specifice, în majoritatea cazurilor de hepatită virală acută nu este nevoie de tratament special. Deşi spitalizarea poate fi necesară în cazurile severe clinic, majoritatea pacienţilor nu au nevoie de îngrijire în spital. Repausul la pat, prelungit şi forţat, nu este esenţial în procesul de recuperare, mulţi pacienţi simţindu-se mai bine după limitarea activităţii fizice. Se recomandă o dietă bogată în calorii şi, întrucât mare parte dintre pacienţi vor prezenta stare de greaţă în partea a doua a zilei, se recomandă consumul de alimente calorice dimineaţa. Alimentaţia pe cale intravenoasă este necesară în stadiul acut dacă pacientul continuă să prezinte stări de vomă persistente şi nu poate înghiţi mâncare pe cale orală. Medicamentele care pot genera reacţii adverse, precum colestaza, sau medicamentele metabolizate de ficat trebuie evitate obligatoriu. În caz de prurit sever, se recomandă folosirea colesteraminei, o răşină fixatoare de săruri biliare. Terapia cu glucocorticoizi nu este utilă în hepatita virală acută, chiar în cazurile grave asociate necrozei în punte, fiind dimpotrivă dăunătoare pe fondul creşterii riscului de cronicizare (de exemplu, hepatita B acută).

Izolarea fizică a pacienţilor cu hepatită într-o singură cameră cu baie proprie este rareori necesară, exceptând cazurile de incontinenţă fecală pentru hepatita A şi E sau de sângerare masivă, necontrolabilă pentru hepatita B (cu sau fără hepatită D concomitentă) şi hepatita C. Întrucât majoritatea pacienţilor spitalizaţi pentru hepatita A excretă HAV în cantitate mică sau deloc, probabilitatea de transmitere a HAV de la aceşti pacienţi pe durata internării este redusă. În consecinţă, *nu se mai recomandă precauţiile de transmitere enterică* atât de dificile. Deşi se vor purta mănuşi în timpul schimbării patului sau al manipulării materiilor fecale la pacienţii cu hepatită A, aceste precauţii nu reprezintă o abatere de la procedurile sensibile şi de precauţie universale contemporane în cazul tuturor pacienţilor spitalizaţi. Pentru pacienţii cu hepatită B şi C, trebuie să se acorde atenţie precauţiilor legate de sânge (adică evitarea expunerii directe, contact neprotejat de mănuşi cu sânge şi alte lichide ale corpului). Precauţiile enterice nu sunt necesare. Importanţa precauţiilor igienice simple, ca spălarea pe mâini, nu pot fi subliniate îndeajuns. Precauţiile universale adoptate pentru toţi pacienţii se aplică şi în cazul pacienţilor cu hepatită virală.

Pacienţii spitalizaţi pot fi externaţi în cazul ameliorării simptomelor, o tendinţă semnificativă de scădere a nivelului aminotransferazelor serice şi al bilirubinei şi revenirea la normal a PT. Creşterile mici ale nivelului aminotransferazelor nu trebuie considerate contraindicaţii în reluarea gradată a activităţii normale.

În *hepatita fulminantă*, scopul terapiei este susţinerea pacientului prin menţinerea unui echilibru al lichidelor, suportul circulaţiei şi al respiraţiei, controlul sângerării, corectarea hipoglicemiei şi tratarea altor complicaţii a stării comatoase în aşteptarea regenerării şi refacerii ficatului. Se restricţionează aportul de proteine, se administrează oral lactuloză şi neomicină. Mai multe studii au demonstrat că tratamentul cu glucocorticoizi nu este eficient. De asemenea, exsangvinotransfuzia, plasmafereza, circulaţia încrucişată, perfuzia încrucişată cu ficat de porcină, hemoperfuzia şi perfuzia extracorporeală asistată de ficat nu au dovedit o creştere a duratei de viaţă. Îngrijirea intensivă şi meticuloasă care include antibiotice profilactice reprezintă singurul factor care poate îmbunătăţi durata de viaţă. Se recurge adesea la transplantul de ficat ortotopic, cu rezultate excelente în cazul pacienţilor cu hepatită fulminantă (Cap. 46).

PROFILAXIA

Dat fiind faptul că aplicarea terapiei în hepatita virală acută este limitată şi că terapia antivirală pentru hepatita virală cronică este anevoioasă şi scumpă, dar eficientă doar pentru o parte dintre pacienţi (Cap. 40), se pune accentul pe prevenirea prin imunizare. Abordarea profilactică diferă de la un tip de hepatită virală la altul. În trecut, imunoprofilaxia era legată exclusiv de imunizarea pasivă cu preparate globulinice care conţin anticorpi, purificate prin fracţionare cu etanol rece din plasma sutelor de donatori normali. În prezent, pentru hepatita A şi B, imunizarea activă cu vaccinuri reprezintă abordarea preferată pentru profilaxie.

Hepatita A

În prezent sunt disponibile atât imunizarea pasivă cu IG, cât şi cea activă cu vaccinuri. Toate preparatele IG conţin concentraţii de anti-HAV suficiente pentru protecţie. Atunci când se administrează înainte de expunere sau în timpul perioadei de incubaţie timpurie, IG este eficientă în prevenirea hepatitei A clinic aparentă. Pentru profilaxia postexpunere a contacţilor intimi (domestici, sexuali, instituţionali) cu persoane infectate cu hepatită A, se recomandă administrarea a 0,02 mL/kgcorp cât mai devreme după expunere; poate fi eficientă chiar şi atunci când se administrează la cel mult două săptămâni după expunere. Profilaxia nu este necesară în cazul celor deja vaccinaţi împotriva hepatitei A, în cazul contactelor întâmplătoare (serviciu, fabrică, şcoală sau spital), pentru majoritatea persoanelor în vârstă, care probabil sunt imune, sau pentru cei cunoscuţi că au anti-HAV în ser. În centrele de îngrijire de zi, recunoaşterea hepatitei A la copii sau personal trebuie să ofere un stimul pentru imunoprofilaxie în centru şi în cadrul familiei copiilor. În momentul când cele mai frecvente surse ale focarelor de hepatită A sunt recunoscute, este, de obicei, prea târziu,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

în perioada de incubație pentru a fi eficiente IG; cu toate acestea, profilaxia poate limita frecvența cazurilor secundare. Pentru persoanele care călătoresc în țările tropicale, țările în curs de dezvoltare și în alte zone din afara regiunilor turistice standard, profilaxia cu IG a fost recomandată înainte de introducerea vaccinului. Atunci când călătoria dura < 3 luni, s-au administrat 0,02 mL/kgcorp. Pentru călătoriile mai lungi sau rezidență în aceste zone, s-a recomandat doza de 0,06 mL/kgcorp la fiecare 4-6 luni. Administrarea de globulină derivată din plasmă s-a dovedit sigură. Toate loturile actuale de IG sunt supuse etapelor de inactivare virală și trebuie să nu conțină ARN HCV determinat prin testarea PCR. Administrarea i.m. de IG nu a fost asociată transmiterii de HBV, HCV sau HIV.

Vaccinurile inactivat cu formalină create din tulpini de HAV atenuate în cultură tisulară s-au dovedit sigure, imunogenice și eficiente în prevenirea hepatitei A. Vaccinurile împotriva hepatitei A sunt aprobate pentru utilizare la persoanele cu vârsta peste un an și oferă protecție adecvată începând cu 4 săptămâni înainte de inocularea primară. Dacă se pot administra cu 4 săptămâni înainte de potențiala expunere, de exemplu persoane care călătoresc în zone endemice, vaccinul împotriva hepatitei A reprezintă abordarea recomandată pentru imunoprofilaxia *preexpunere*. În cazul în care călătoria este iminentă, IG (0,02 mL/kgcorp) trebuie administrată într-un alt loc de injectare, împreună cu prima doză de vaccin. Întrucât vaccinarea oferă o protecție pe termen lung (nivelul de protecție anti-HAV trebuie să dureze 20 ani de la vaccinare), persoanele cu risc (de exemplu, persoane care călătoresc frecvent sau cei care rămân în zonele endemice pentru perioade îndelungate) trebuie vaccinate, iar vaccinul trebuie să înlocuiască necesitatea pentru injecțiile repetate cu IG. Imediat după introducerea sa, vaccinul împotriva hepatitei A a fost recomandat copiilor care trăiesc în comunitățile cu incidență crescută a acestei infecții; în anul 1999, această recomandare a fost extinsă pentru a include toți copiii din țările, regiunile și comunitățile cu risc crescut de infectare cu HAV. Din anul 2006, Advisory Commitee on Imunization Practices din SUA a recomandat *vaccinarea de rutină împotriva hepatitei A pentru toți copiii*. Alte grupuri considerate în pericol de infectare cu HAV și alți candidați la vaccinarea împotriva hepatitei A includ: personalul militar, populațiile cu focare periodice de hepatită A (de exemplu, nativii din Alaska), angajații centrelor de îngrijire zilnică pentru copii, persoanele care lucrează în laboratoare expuse la hepatita A sau probe de materii fecale, și pacienții cu boală hepatică cronică. Din cauza riscului crescut de hepatită fulminantă A (observat în unele studii, dar neconfirmat în altele) la pacienții cu hepatită C cronică, aceștia sunt candidați pentru vaccinarea împotriva hepatitei A, ca și persoanele cu hepatită B cronică. Alte populații cu risc recunoscut de hepatită A trebuie vaccinate, inclusiv bărbații homosexuali, utilizatorii de substanțe injectabile, persoanele cu tulburări de coagulare care necesită administrarea frecventă de concentrate de factori de coagulare, persoanele care călătoresc în țări cu endemicitate crescută sau medie de hepatită A, profilaxie postexpunere la contacții persoanelor infectate cu hepatită A, membrii familiei și alți contacți apropiați copiilor adoptați originari din țările cu endemicitate crescută sau moderată de hepatită A. Recomandările privind dozajul și frecvența variază pentru cele două preparate de vaccin aprobate (**Tabelul 38-7**); toate dozele se administrează i.m. Vaccinul antihepatitic A a fost raportat ca eficient în prevenirea cazurilor secundare domestice de hepatită A acută, însă rolul său în alte cazuri de profilaxie postexpunere rămâne a fi stabilit. În Statele Unite, mortalitatea declarată cauzată de hepatita A a scăzut odată cu reducerea incidenței anuale a noilor infecții asociate cu vaccinarea antihepatită A.

Hepatita B

Până în anul 1982, prevenirea hepatitei B se axa pe imunoprofilaxia *pasivă*, fie cu IG standard cu conținut modest de anti-HBs, fie cu imunoglobulina antihepatitică B (HBIG), cu conținut mare de anti-HBs. Eficacitatea IG standard nu a fost niciodată stabilită și rămâne discutabilă; chiar și eficacitatea HBIG, demonstrată în mai multe teste clinice, a fost contestată și contribuția sa pare să fie în reducerea frecvenței *bolii* clinice și nu în prevenirea *infecției*.

Primul vaccin pentru imunizare *activă*, introdus în anul 1982, a fost preparat dintr-o formă de AgHbs, sferică, cu diametrul de 22 nm, neinfecțios, purificat, derivat din plasma purtătorilor sănătoși de AgHBs. În 1987, vaccinul derivat din plasmă a fost înlocuit cu un vaccin creat prin inginerie genetică, derivat dintr-o ciupercă recombinantă. Cel din urmă constă în particule de AgHBs neglicozilate, însă nediferențiabile de AgHBs natural. În Statele Unite, există două astfel de vaccinuri aprobate pentru utilizare. Recomandările actuale pot fi împărțite în profilaxie preexpunere și postexpunere.

Pentru profilaxia *preexpunere* împotriva hepatitei B în cazuri de expunere frecventă (personal medical expus la sânge, pacienții dializați și personalul aferent, rezidenții și personalul din azilele pentru persoane cu dizabilități, utilizatorii de substanțe injectabile, deținuții din școli de corecție pe termen lung, persoane cu mai mulți parteneri sexuali, persoane (hemofilicii, de exemplu) care necesită terapie intensivă pe termen lung cu derivate din sânge, contacții domestici și sexuali cu purtători de AgHBs, persoanele care locuiesc sau călătoresc în zone endemice, copii sub 18 ani nevaccinați și copii nevaccinați nativi din Alaska, locuitorii insulelor din Pacific sau comunități unde prima generație de imigranți a fost din țări endemice), trei injecții i.m. (în deltoid, nu în mușchiul gluteal) cu vaccin antihepatită B la 0, 1 și 6 luni (alte intervale opționale sunt listate în Tabelul 38-8). Sarcina *nu* reprezintă o contraindicație în vaccinare.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 38-7

SCHEME DE VACCINARE ANTIHEPATITĂ A

VÂRSTĂ, ANI	NUMĂR DE DOZE	DOZĂ	INTERVAL, LUNI
HAVRIX (GlaxoSmithKline)[a]			
1-18	2	720 ELU[b] (0,5 mL)	0, 6-12
≥19	2	1440 ELU (1 mL)	0, 6-12
VAQTA (Merck)			
1-18	2	25 de unităţi (0,5 mL)	0, 6-18
≥19	2	50 de unităţi (1 mL)	0, 6-18

[a] O combinaţie a acestui vaccin antihepatită A şi vaccin antihepatită B, TWINRIX, este aprobat pentru protecţia simultană împotriva ambelor tipuri de virus la adulţi (vârsta ≥ 18 ani). Fiecare doză de 1-mL conţine 720 ELU de vaccin antihepatită A şi 20 µg de vaccin antihepatită B. Aceste doze sunt recomandate la 0, 1 şi 6 luni.

[b] Unităţi de enzime-linked immunoassay.

Abrevieri: ELU, unităţi de enzime-linked immunoassay.

În zonele cu endemicitate HBV redusă, ca Statele Unite, în ciuda existenţei vaccinurilor anti-hepatită B disponibile, strategia de vaccinare a grupurilor cu risc crescut nu s-a dovedit eficientă. Incidenţa noilor cazuri de hepatită B continuă să crească în Statele Unite în urma introducerii vaccinurilor, < 10% dintre persoanele considerate din grupul de risc au fost vaccinate în realitate, şi aproximativ 30% dintre persoanele cu hepatită B acută sporadică nu intră în niciun grup de risc crescut. Astfel, pentru a avea un impact asupra frecvenţei hepatitei B în zonele de endemicitate scăzută, ca Statele Unite, s-a recomandat vaccinarea universală împotriva hepatitei B în copilărie. Pentru copiii nevaccinaţi, născuţi după implementarea vaccinării universale a sugarilor, s-a recomandat vaccinarea pe perioada adolescenţei, la vârsta de 11-12 ani, această recomandare extinsă la copiii cu vârsta cuprinsă între 0-19 ani. În zonele hiperendemice pentru HBV (de exemplu, Asia), vaccinarea universală a copiilor a determinat o reducere marcată, de 10-15 ani, a incidenţei hepatitei B şi a complicaţiilor ei, inclusiv carcinomul hepatocelular.

TABEL 38-8

SCHEMĂ DE VACCINARE PREEXPUNERE ANTIHEPATITĂ B

GRUP ŢINTĂ	NUMĂR DE DOZE	DOZĂ	INTERVAL, LUNI
RECOMBIVAX-HB (Merck)[a]			
Sugari, copii (< 1-10 ani)	3	5 µg (0,5 mL)	0, 1-2, 4-6
Adolescenţi (11-19 ani)	3 sau 4	5 µg (0.5 mL)	0-2, 1-4, 4-6 *sau* 0, 12, 24 *sau* 0, 1, 2, 12
	sau		
	2	10 µg (1 mL)	0, 4-6 (vârsta 11-15 ani)
Adulţi (≥ 20 de ani)	3	10 µg (1 mL)	0-2, 1-4, 4-6
Pacienţi hemodializaţi[b]			
< 20 de ani	3	5 µg (0,5 mL)	0, 1, 6
≥ 20 de ani	3	40 µg (4 mL)	0, 1, 6
ENGERIX-B (GlaxoSmithKline)[c]			
Sugari, copii (< 1-10 ani)	3 sau 4	10 µg (0,5 mL)	0, 1-2, 4-6 *sau* 0, 1, 2,12
Adolescenţi (11-19 ani)	3 sau 4	10 µg (0,5 mL)	0, 1-2, 4-6 *sau* 0, 12, 24 *sau* 0, 1, 2, 12
Adulţi (≥ 20 de ani)	3 sau 4	20 µg (1 mL)	0-2, 1-4, 4-6 *sau* 0, 1, 2, 12
Pacienţi hemodializaţi[b]			
< 20 de ani	4	10 µg (0,5 mL)	0, 1, 2, 6
≥ 20 de ani	4	40 µg (2 mL)	0, 1, 2, 6

[a] Acest producător a creat o combinaţie autorizată de vaccin antihepatită B şi vaccinuri împotriva *Haemophilus influenzae* tip b şi *Neisseria meningitides*, Comvax, pentru utilizarea la sugari şi copii mici. Consultaţi prospectul pentru doze şi schemă de administrare.

[b] Acest grup include şi alte persoane imunocompromise.

[c] Acest producător a creat două vaccinuri combinate antihepatită B: (1) Twinrix, vaccin antihepatită B recombinant plus antihepatită A inactivat, este aprobat pentru protecţia simultană împotriva ambelor tipuri de virus la adulţi (vârsta ≥ 18 ani). Fiecare doză de 1-mL conţine 720 ELU de vaccin antihepatită A şi 20 µg de vaccin antihepatită B. Aceste doze sunt recomandate la 0, 1 şi 6 luni. (2) Pediatrix, vaccin antihepatită B recombinant plus toxoid tetanic şi difteric, pertussis şi poliovirus inactivat, autorizat pentru utilizare la sugari şi copii mici. Consultaţi prospectul pentru doze şi schemă de administrare.

Scanned with OKEN Scanner

Cele două tipuri de vaccinuri recombinante antihepatită B sunt comparabile, unul conținând 10 μg de AgHBs (Recombivax-HB), celălalt conținând 20 μg de AgHBs (Engerix-HB). Dozele recomandate pentru fiecare injectare variază pentru cele două tipuri (**Tabelul 38-8**). De asemenea, sunt disponibile combinații de vaccin antihepatită B și celelalte vaccinuri ale copilăriei (Tabelul 38-8).

Pentru persoanele nevaccinate expuse la HBV, se recomandă profilaxia *postexpunere* cu combinație de HBIG (pentru obținerea rapidă a unui nivel crescut de anti-HBs circulant) și vaccinul antihepatită B (pentru dobândirea imunității pe o perioadă îndelungată, precum și a eficacității în atenuarea bolii clinice după expunere). Pentru expunerea *perinatală* a sugarilor născuți de mame AgHBs-pozitive, trebuie să se administreze o singură doză de HBIG 0,5 mL i.m. în coapsă, *imediat după naștere*, urmat de o schemă completă de trei injecții cu vaccin antihepatită B recombinant (vezi dozele mai sus) în primele 12 ore din viață. Pentru cei supuși inoculării percutanate directe sau expunerii mucoaselor la sânge sau fluide ale corpului AgHBs-pozitive (de exemplu, *înțepare* accidentală, alte penetrări mucoase sau ingestie), se administrează o singură doză i.m. de HBIG de 0,06 mL/kgcorp imediat după expunere, fiind urmată de un program de vaccinare complet antihepatită B, începând din prima săptămână. În cazul celor expuși prin contact *sexual* cu pacienți care suferă de hepatită B acută, se va administra o singură doză i.m. de HBIG, 0,06 mL/kgcorp, în termen de 14 zile de la expunere, urmată de un program complet de vaccinare împotriva hepatitei B. Atunci când se recomandă atât HBIG, cât și vaccinul antihepatită B, acestea sunt administrate simultan, dar în zone ale corpului diferite.

Durata exactă a protecției dată de vaccinul antihepatită B este necunoscută; cu toate acestea, aproximativ 80-90% dintre persoanele imunocompetente vaccinate prezintă un nivel de protecție anti-HBs pentru cel puțin 5 ani și 60-80% timp de 10 ani. Și, ulterior, chiar și după ce anti-HBs devin nedetectabili, protecția persistă împotriva hepatitei B clinice, a antigenemiei de suprafață în hepatita B și a infecției cronice cu HBV. În prezent, imunizările *booster* nu sunt recomandate de rutină, exceptând cazul persoanelor imunosupresate la care nu se mai detectează anti-Hbs sau al persoanelor imunocompetente la care se menține inocularea percutanată AgHBs-pozitivă după pierderea anticorpilor detectabili.

Mai precis, pentru pacienții hemodializați, se recomandă testarea anti-Hbs anuală după vaccinare; dozele booster se recomandă atunci când nivelul anti-Hbs scade sub 10 mUI/mL. Așa cum am precizat anterior, pentru persoanele cu risc de hepatită A și B, este disponibil un vaccin combinat care conține 720 ELU de HAV inactivat și 20 μg de AgHBs recombinant (la 0, 1 și 6 luni).

Hepatita D

Infectarea cu hepatita D poate fi prevenită prin vaccinarea persoanelor susceptibile cu vaccin antihepatită B. Nu există niciun produs de imunoprofilaxie pentru prevenirea suprainfectării cu HDV a purtătorilor de HbsAg; pentru aceștia, se recomandă evitarea expunerii precutanate și limitarea contactului intim cu persoane care prezintă hepatită D.

Hepatita C

IG este ineficient în prevenirea hepatitei C și nu se mai recomandă în cazul profilaxiei postexpunere, atunci când este vorba de expunere perinatală, prin înțepare cu ace sau sexuală. Deși s-au creat vaccinuri prototip care induc formarea de anticorpi anti-HCV, în prezent, vaccinarea împotriva hepatitei C nu mai este practic fezabilă. Heterogenitatea virală a genotipului și a cvasi-speciilor, precum și eliminarea rapidă a anticorpilor neutralizanți prin mutația rapidă a virusurilor, fac din HCV o țintă dificilă în imunoprofilaxia prin vaccinare. S-a reușit prevenirea hepatitei C legată de transfuzii prin următoarele măsuri introduse succesiv: excluderea donatorilor de sânge comerciali și bazarea pe furnizarea sângelui de către voluntari, screeningul sângelui donatorului prin intermediul markrilor surogați ca ALT (nerecomandat în prezent) și anti-HBc, markeri care identifică segmentele de populație donatoare cu risc crescut de infecții transmise prin sânge, excluderea donatorilor de sânge din grupurile cu risc de SIDA și introducerea de teste de screening anti-HIV, introducerea de teste serologice și virologice sensibile pentru infecția cu HCV.

În absența imunizării active sau pasive, prevenirea hepatitei C include modificări de comportament și precauții pentru a limita expunerea la persoane infectate. Recomandările pentru identificarea pacienților cu hepatită clinic inaparentă, candidați pentru tratament medical, au ca beneficiu secundar identificarea persoanelor ai căror contacți pot avea risc de infectare. Așa-numitul program „look-back" a fost recomandat pentru a identifica persoanele care au primit transfuzii înainte de anul 1992 cu sânge de la un donator diagnosticat ulterior cu hepatită C. Mai mult, testarea anti-HCV este recomandată oricărui individ care a primit o transfuzie de sânge sau un transplant de organe înainte de introducerea celei de-a doua generații de teste de screening în 1992, cei care au folosit vreodată droguri injectabile (sau au consumat droguri ilegale pe căi neinjectabile), pacienții hemodializați cronic, persoanele cu tulburări de coagulare care au primit factori de coagulare înainte de 1987, persoane cu nivel ridicat al aminotransferazelor, personalul medical expus la sânge HCV-pozitiv sau ace contaminate, persoanele infectate cu HIV, personalul medical cu expunere percutanată sau nepercutanată la materiale infectate cu HCV, partenerii sexuali ai persoanelor cu hepatită C și copii născuți de mame HCV-pozitive (Tabelul 38-4).

În cazul persoanelor cu un singur partener sexual stabil este puțin probabilă transmiterea pe cale sexuală a hepatitei C, nerecomandându-se precauțiile de protejare sexuală. Pentru persoanele cu mai mulți parteneri sexuali sau cu boli cu transmitere sexuală, riscul transmiterii pe cale sexuală a

hepatitei C este crescut, în aceste cazuri fiind recomandate precauțiile de protejare (prezervative din latex). Un individ cu hepatită C trebuie să evite folosirea în comun a aparatelor de ras, a periuțelor de dinți și a unghierelor cu partenerii sexuali sau membrii familiei. În cazul copiilor născuți de mame cu hepatită C, nu se recomandă precauții speciale, iar alimentarea la sân nu este contraindicată.

Hepatita E

Nu se știe cu precizie dacă IG previne hepatita E. În prezent, a fost dezvoltat un vaccin recombinant eficient și sigur, disponibil în zonele endemice, dar nu în Statele Unite.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 39

HEPATITA INDUSĂ DE TOXICE ȘI MEDICAMENTE

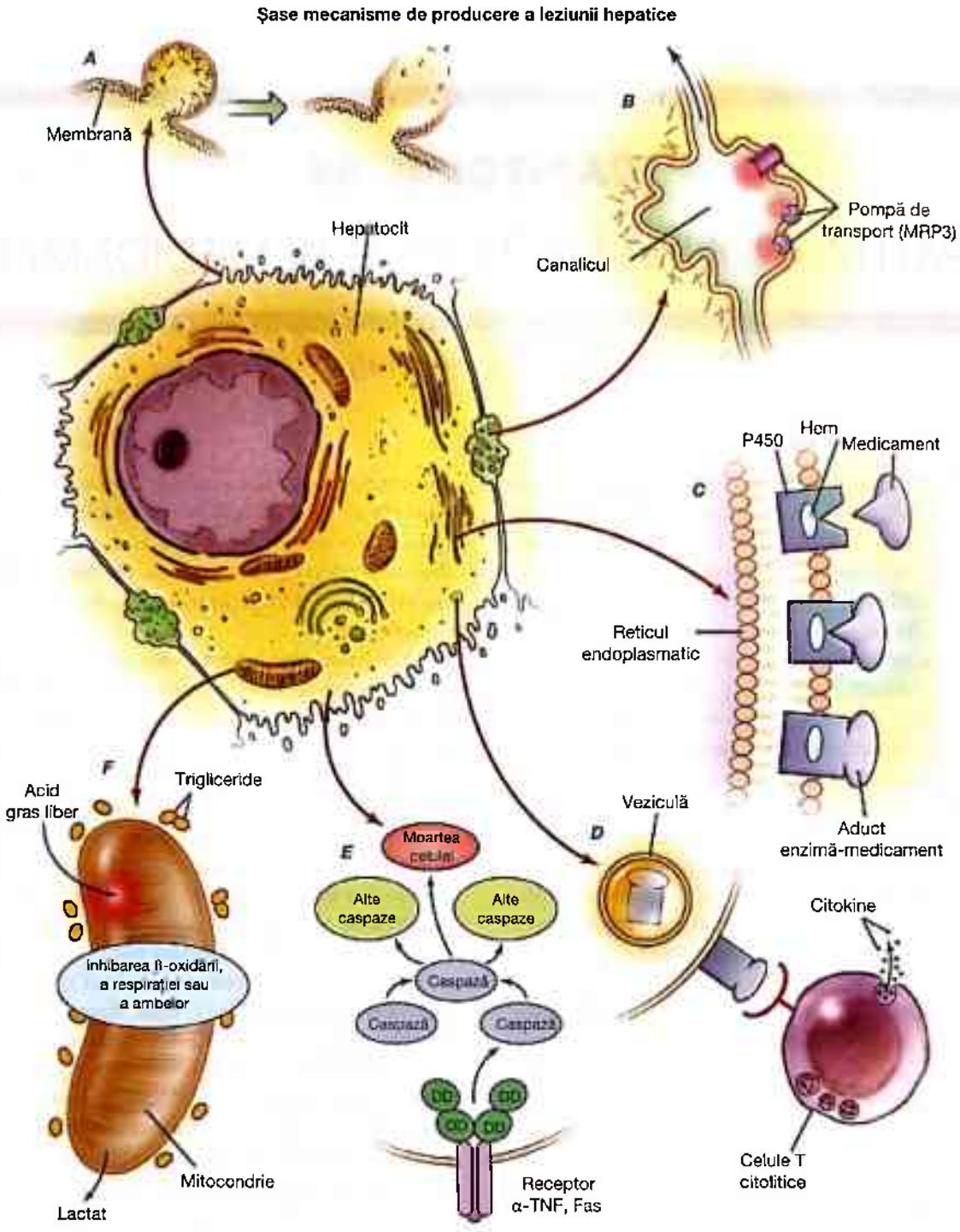
Jules L. Dienstag

Afectarea hepatică poate fi consecința inhalării, ingerării sau administrării parenterale a unor agenți farmacologici și chimici, care includ toxinele industriale (de exemplu, tetraclorură de carbon, tricloroetilen și fosfor galben), octapeptidele biciclice toxice rezistente la căldură ale anumitor specii de *Amanita* și *Galerina* (otrăvirea cu ciuperci hepatotoxice) și, mai frecvent, agenți farmacologici utilizați în terapia medicală. La pacienții cu insuficiență hepatică acută, leziunea hepatică indusă de medicamente este cauza în majoritatea cazurilor, iar toxicitatea hepatică reprezintă motivul abandonării mai multor substanțe în timpul cercetărilor. Este esențial ca fiecare pacient care se prezintă cu icter sau teste hepatice biochimice afectate să fie evaluat cu atenție în legătură cu expunerea la substanțele chimice folosite la locul de muncă sau acasă, medicamente administrate pe bază de rețetă sau fără, preparate pe bază de plante sau alternative. Medicamentele hepatotoxice pot afecta direct hepatocitul (de exemplu, printr-un radical liber sau intermediar metabolic care cauzează peroxidarea lipidelor membranare afectând celulele hepatice). În mod alternativ, medicamentul sau metabolitul său poate deteriora membranele celulare sau alte molecule celulare, se poate lega covalent de proteinele intracelulare, activează căile apoptozei, interferează cu proteinele de export ale sărurilor biliare sau blochează căile biochimice sau integritatea celulelor (**Fig. 39-1**). Interferența cu pompele canaliculare biliare poate permite acumularea de acizi biliari endogeni care, la rândul lor, vor afecta ficatul. Aceste leziuni, la rândul lor, pot conduce la necroza hepatocitelor, lezarea canalelor biliare, producând colestază, sau blocarea căilor de transport al lipidelor, inhibarea sintezei proteice sau afectarea oxidării mitocondriale a acizilor grași, rezultând acidoză lactică și acumularea intracelulară de trigliceride (exprimată hiostologic ca steatoză microveziculară). În unele cazuri, metaboliții medicamentului sensibilizează hepatocitul la citokinele toxice, iar diferențele dintre receptorii susceptibili și cei nesusceptibili la medicament pot fi atribuite polimorfismului în elaborarea citokinelor concurente, protectoare, așa cum este sugerat de hepatotoxicitatea acetaminofenului (subiect discutat mai târziu). Leziunea hepatică mediată imunologic reprezintă un alt mecanism al hepatotoxicității medicamentelor (subiect discutat mai târziu). În plus, s-a demonstrat rolul în activarea transportorilor nucleari, precum receptorul androstan constitutiv (CAR), în inducerea hepatotoxicității medicamentoase.

Majoritatea medicamentelor insolubile în apă suferă o serie de etape de transformare metabolică hepatică, culminând într-o formă solubilă în apă adecvată pentru excreția biliară și renală. Acest proces debutează cu oxidarea sau metilarea inițială mediată de citocrom oxigenaza multifuncțională microzomială P450 (reacție faza 1) urmată de glucuronidare sau sulfatare (reacție faza 2) sau inactivare de către glutation. În cele mai multe cazuri, hepatotoxicitatea medicamentelor este mediată de un metabolit toxic de faza 1, însă depleția glutationului, inactivarea compușilor dăunători de către glutation S- transferază pot contribui la rândul lor.

În general, au fost recunoscute două tipuri principale de hepatotoxicitate chimică: (1) toxic direct și (2) idiosincrazic. Așa cum indică **Tabelul 39-1**, hepatita toxică directă apare cu regularitate predictibilă la indivizii expuși la agenți dăunători și este dependentă de doză. Perioada latentă dintre expunere și leziunea hepatică este de obicei scurtă (câteva ore, de obicei), deși manifestările clinice pot fi întârziate cu 24-48 de ore. Agenții care cauzează hepatita toxică sunt în general otrăvurile sistemice sau sunt transformate în ficat în metaboliți toxici. Hepatotoxinele directe determină tulburări morfologice, caracteristice și reproductibile fiecărei toxine. De exemplu, tetraclorura de carbon și tricloretilenul produc de obicei o necroză zonală centrolobulară, în timp ce fosforul galben determină o leziune periportală. Octapeptidele hepatotoxice din *Amanita phalloides* produc de obicei necroză hepatică masivă; doza letală de toxină este de aproximativ 10 mg, cantitatea găsită într-o singură pălărie de ciupercă. Tetraciclina, atunci când este administrată i.v. zilnic, în doze > 1,5 g, determină depuneri microveziculare de grăsime în ficat. Leziunea ficatului, care este de obicei doar o fațetă a toxicității produse de hepatotoxinele directe, poate fi nedetectabilă până la apariția icterului.

Scanned with OKEN Scanner



A. Ruptura membranei celulare.
B. Lezarea canaliculelor biliare (afectarea pompelor de transport).
C. Legătură covalentă medicament - P450 (aducte).
D. Aducte medicamente vizate de CTL/citokine.
E. Activarea apoptozei de către α-TNF/Fas.
F. Inhibarea funcţiei mitocondriilor.

FIGURA 39-1

Mecanisme posibile ale lezării hepatice induse de medicamente. Hepatocitul normal poate fi afectat de medicamente prin: ***A.*** perturbarea homeostaziei calciului intracelular care conduce la distrugerea fibrilelor de actină la suprafaţa hepatocritului, rezultând în vezicularea membranei celulare, ruperea şi dezintegrarea celulelor; ***B.*** ruperea filamentelor de actină din vecinătatea canaliculului (porţiunea specializată a celulei responsabilă pentru excreţia biliară), care conduce la pierderea proceselor viloase şi întreruperea pompelor de transport, precum proteina 3 asociată rezistenţei polimedicamente (MRP3) şi care, la rândul ei, împiedică excreţia bilirubinei şi a altor compuşi organici; ***C.*** legătura covalentă a enzimei citocrom P450 care conţine hem cu medicamentul, creând astfel aducte nefuncţionale; ***D.*** migrarea acestor aducte enzimă-medicament pe suprafaţa celulară în vezicule pentru a funcţiona ca imunogene-ţintă în atacul citolitic al celuleor T, stimulând un răspuns imun care implică celulele citolitice T şi citokinele; ***E.*** activarea căii apoptotice de către

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 39-1

CARACTERISTICI ALE LEZIUNII HEPATICE INDUSE DE MEDICAMENTE ȘI TOXINE

	EFECT TOXIC DIRECT*		IDIOSINCRAZIC*			ALTELE?
CARACTERISTICI	(TETRACLORURĂ DE CARBON)	(ACETAMINOFEN)	(HALOTAN)	(IZONIAZIDĂ)	(CLORPROMAZINĂ)	(CONTRACEPTIVE ORALE)
Toxicitate previzibilă, legată pe doză	+	+	0	0	0	+
Perioada latentă	Scurtă	Scurtă	Variabilă	Variabilă	Variabilă	Variabilă
Artralgie, febră, erupție, eozinofilie	0	0	+	0	+	0
Morfologia ficatului	Necroză, infiltrare grasă	Necroză centrolobulară	Asemănător hepatitei virale	Asemănător hepatitei virale	Colestază *cu* inflamare portă	Colestază *fără* inflamare portă, leziuni vasculare

* Medicamentele listate sunt probe obișnuite.

În reacțiile medicamentoase idiosincrazice, apariția hepatitei este de obicei rară (1 din 10^3–10^5 pacienți) și predictibilă; răspunsul nu este clar dependent de doză, întrucât afecțiunea este asociată cu hepatotoxinele directe și leziunea hepatică poate apărea în orice moment în timpul expunerii sau la scurt timp după aceasta. La dificultatea hepatotoxicității medicamentoase idiosincrazice predictibilă sau identificabilă se adaugă apariția creșterilor ușoare, pasagere, neprogresive ale aminotransferazelor serice, care se rezolvă prin utilizarea de medicamente în continuare. Această „adaptare", al cărei mecanism rămâne necunoscut, apare la medicamente ca izoniazidă, valproat, fenitoin și inhibitoare de HMG-CoA (statine). Manifestările extrahepatice ale hipersensibilității, precum erupții cutanate, artralgii, febră, leucocitoză și eozinofilie, apar la un sfert dintre pacienții cu reacții hepatotoxice idiosincrazice; această observație și imprevizibilitatea medicamentoasă idiosincrazică au contribuit la formularea ipotezei conform căreia această categorie de reacții medicamentoase este mediată imunologic. Totuși, studii recente au sugerat că, în majoritatea cazurilor, chiar reacțiile idiosincrazice reprezintă o hepatotoxicitate directă, însă acestea sunt generate mai degrabă de metaboliți decât de compusul intact. Chiar și prototipul reacțiilor hepatotoxice idiosincrazice, hepatita produsă de halotan și hepatotoxicitatea izoniazidică, asociate frecvent cu manifestări de hipersensibilitate, sunt acum recunoscute a fi mediate de metaboliții toxici, care afectează în mod direct celulele hepatice. În prezent, majoritatea reacțiilor idiosincrazice sunt considerate rezultatul diferenței de reactivitate metabolică la anumiți agenți; susceptibilitatea gazdei este mediată de cinetica generării metabolitului toxic, care diferă de la un individ la altul, mediată probabil de polimorfismele genetice ale căilor de metabolizare a medicamentelor (de exemplu, diferențele izotipurilor enzimei citocrom P450 sau în acetilare). Asocierile dintre anumite haplotipuri HLA au fost realizate prin hepatotoxicitatea unor medicamente ca amoxicilină/clavulanat, statine, halotan, nitrofurantoină, clorpromazină și flucloxacilină. Ocazional totuși, manifestările clinice ale unei reacții alergice (eozinofilia tisulară importantă, autoanticorpi etc.) sunt greu de ignorat. Au fost descrise modele *in vitro* în care citotoxicitatea limfocitelor poate fi demonstrată împotriva hepatocitelor de iepure modificate prin incubare cu medicamentul potențial incriminat. Mai mult, câteva situații de hepatotoxicitate medicamentoasă sunt asociate cu apariția autoanticorpilor, inclusiv o clasă de anticorpi împotriva microzomilor rinichi-ficat, anti-LKM2, direcționați împotriva enzimei citocrom P450. De asemenea, în cazuri selectate, medicamentul sau metaboliții săi au realizat

receptorul factorului de necroză tumorală α (TNFα) sau Fas (DD indică zona moartă), activând cascada caspazelor intracelulare, rezultând în moartea programată a celulelor; *F.* inhibarea funcției mitocondriale prin efectul dual asupra oxidării β și enzimelor lanțului respirator, conducând la afectarea metabolismului acizilor grași liberi, lipsa respirației aerobe și acumularea de lactat și de specii oxigen-reactive (cu afectarea ADN mitocondrial). Metaboliții toxici excretați în bilă pot afecta epteliul căilor biliare (nearătat). CTL, limfocite T citolice. (Reprodus după W.M. Lee: *Drug-induced hepatotoxicity.* N Engl J Med 349:474, 2003, cu permisiune.)

o legătură cu componenta celulară gazdă, formând o haptenă; se crede că răspunsul imun la acest „neoantigen" joacă un rol în patogeneza leziunii hepatice. În consecință, unii experți împart hepatotoxicitatea medicamentoasă idiosincrazică în două categorii: de hipersensibilitate (alergică) și „metabolică". Totuși, cu câteva excepții neobișnuite, alergia adevărată la medicamente este dificil de susținut în majoritatea cazurilor de leziune hepatică indusă de medicamente idiosincrazice.

Reacțiile idiosincrazice conduc la un model morfologic care este mai variabil decât cel produs de toxinele directe; un singur agent este adesea capabil să cauzeze o varietate de leziuni, deși anumite modele tind să predomine. În funcție de agentul implicat, hepatita idiosincrazică poate duce la un tablou clinic și morfologic care nu poate fi deosebit de hepatita virală (de exemplu, halotan) sau poate simula obstrucția căilor biliare extrahepatice cu dovezi morfologice de colestază. Colestaza indusă de medicamente variază de la ușoară la extrem de gravă: (1) colestază ușoară cu leziune hepatocelulară limitată (de exemplu, estrogeni, androgeni 17,α-substituiți), (2) colestază inflamatorie [de exemplu, fenotiazine, amoxicilină/acid clavulanic (antibioticul implicat cel mai frecvent în astfel de cazuri de leziune hepatică indusă de medicamente), oxacilină, eritromicină estolat], (3) colangită sclerozantă (după infuzia intrahepatică a agentului chimioterapeutic floxuridină pentru metastaze de la un carcinom colonic primar), (4) dispariția canalelor biliare, colestază „ductopenică", similară celei observate în rejecția cronică ulterioară transplantului de ficat (de exemplu, carbamazepină, clorpromazină, antidepresive triciclice). Colestaza poate fi cauzată de legarea medicamentelor la transportorii membranei canaliculare, acumularea de acizi biliari toxici rezultați din nefuncționarea pompei canaliculare sau defecte genetice ale proteinelor de transport canalicular. Tulburările morfologice pot include, de asemenea, necroza hepatică în punte (de exemplu, metildopa) sau, mai rar, granuloame hepatice (de exemplu, sulfonamide). Anumite medicamente determină steatoza macro- sau microveziculară, care, în unele cazuri, a fost legată de disfuncția mitocondrială și peroxidarea lipidelor. Hepatotoxicitatea severă asociată steatohepatitei, cel mai probabil rezultatul toxicității mitocondriale, a fost găsită cu o frecvență crescută la pacienții supuși terapiei antiretrovirale cu inhibitori de reverstranscriptază (de exemplu, zidovudin, didanosin) sau inhibitori proteazici (de exemplu, indinavir, ritonavir) pentru infecția cu HIV. În general, această hepatotoxicitate mitocondrială a agenților antiretrovirali este reversibilă, dar hepatotoxicitatea nereversibilă asociată leziunii mitocondriale (inhibarea ADN-polimerazei γ) a reprezentat cauza leziunii hepatice acute, întâlnite în trialurile clinice cu fialuridină (abandonată de curând), un analog pirimidinic fluorurat cu activitate antivirală împotriva virusului hepatitei B. O altă potențială țintă a hepatotoxicității medicamentoase idiosincrazice sunt celulele sinusoidale. Atunci când acestea sunt afectate, de exemplu, prin doze crescute de chimioterapice (precum ciclofosfamidă, melfalan, busulfan) administrate înainte de transplantul de măduvă hematopoietică, acestea pot genera boala veno-ocluzivă.

Nu toate reacțiile adverse ale medicamentelor pot fi clasificate de tip toxic sau idiosincrazic. De exemplu, contraceptivele orale, formate din compuși estrogenici și progesteron, pot modifica testele hepatice și determină apariția icterului; cu toate acestea, nu produc modificări necrotice sau lipidice, manifestările de hipersensibilitate sunt în general absente, iar susceptibilitatea de a dezvolta colestază indusă de contraceptive pare a fi determinată genetic. Acest tip de colestază indusă de estrogen este mai comună în cazul femeilor care suferă de colestază în sarcină, o tulburare legată de defectele genetice la nivelul proteinelor transportoare canaliculare asociate cu rezistența multidrog. Au fost identificate și alte situații de hepatotoxicitate medicamentoasă determinată genetic. De exemplu, aproximativ 10% din populație prezintă o trăsătură autozomală recesivă asociată cu absența citocromului P450 enzimă 2D6 și afectarea activității enzimei debrisoquin-4-hidroxilază. Drept rezultat, acești oameni nu pot metaboliza și sunt expuși riscului crescut de hepatotoxicitate rezultată din anumiți compuși, ca desipramina, propranololul și chinidina.

Anumite forme de hepatotoxicitate a medicamentelor sunt atât de rare (de exemplu, apariția la < 1:10 000 de recipienți), astfel încât nu sunt vizibile în cadrul testelor clinice, implicând doar câteva mii de recipienți și fiind direcționate spre obținerea înregistrării medicamentului. Un exemplu de o astfel de hepatotoxicitate medicamentoasă idiosincrazică rară, dar gravă, a urmat după aprobarea și utilizarea generală a troglitazonei, un agonist al receptorului γ de proliferare peroxizomală, activator-receptor, primul exemplu de agent tiazolidindionic sensibil la insulină introdus. Acest tip de hepatotoxicitate medicamentoasă a fost recunoscut doar după introducerea medicamentului, relevând importanța monitorizării postmarketing în vederea identificării medicamentelor toxice și a interzicerii lor. Din fericire, această hepatotoxicitate nu este caracteristică tiazolidindionelor de a doua generație, sensibile la insulină, rosiglitazonă și pioglitazonă; în testele clinice, frecvența creșterii nivelului de aminotransferaze la pacienții tratați cu aceste medicamente nu a fost diferită de pacienții tratați cu placebo, iar rapoartele izolate de leziuni hepatice în cazul recipienților sunt extrem de rare.

Întrucât hepatita indusă de medicamente reprezintă adesea un diagnostic ipotetic și multe alte tulburări produc un tablou clinicopatologic similar, este greu de stabilit relația cauzală dintre utilizarea unui medicament și afectarea ulterioară a ficatului. Relația este clară în cazul hepatotoxinelor directe care conduc la o frecvență crescută a afectării hepatice după o scurtă perioadă de latență. Reacțiile idiosincrazice pot fi reproduse în unele cazuri, la reexpunere, după o perioadă asimptomatică, determinând reapariția semnelor, a simptomelor și a anomaliilor morfologice și biochimice. Totuși, reexpunerea nu este etic fezabilă, deoarece pot

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

apărea reacții severe. Metodologiile de evaluare a cauzalității [punctaj bazat sistematic pe lista de verificare a unor variabile ca indexul de suspiciune, momentul debutului, trăsături clinico-biologice, tip de leziune (directă, idiosincrazică), caracteristici extrahepatice, evoluție, caracteristici histologice, nivel seric al medicamentului, markeri genetici și polimorfisme, și excluderea altor cauze potențiale) au fost adoptate pentru a aduce un plus de obiectivitate diagnosticărilor în cazul leziunii hepatice induse de medicamente. Cu toate acestea, chiar și aceste abordări au limitele lor și ridică semne de întrebare.

În general, hepatotoxicitatea medicamentoasă nu este mai frecventă la persoanele cu boală hepatică cronică subiacentă. Excepțiile raportate includ hepatotoxicitatea aspirinei, metotrexatului, izoniazidei (doar în anumite cazuri) și tratamentul antiretroviral în infecția cu HIV.

TRATAMENT **Boala hepatică indusă de toxine și medicamente**

Tratamentul constă în măsuri generale de suport, exceptând hepatotoxicitatea acetaminofenului (discutată mai târziu). În cazul pacienților cu hepatită fulminantă cauzată de hepatotoxicitate medicamentoasă, transplantul de ficat le poate salva viața (Cap. 46). Oprirea agentului suspectat este indicată la primul semn de reacție adversă. În cazul toxinelor directe, implicarea ficatului nu trebuie să distragă atenția de la implicarea rinichilor sau a altor organe, care poate amenința viața pacientului. Glucocorticoizii pentru hepatotoxicitatea medicamentoasă cu manifestări alergice, silibinina pentru intoxicația cu ciuperci hepatotoxice și acidul ursodeoxicolic, pentru hepatotoxicitatea medicamentelor colestatice, nu s-au dovedit a fi eficiente și nu se recomandă ca tratament.

În **Tabelul 39-2** sunt prezentate câteva clase de agenți chimici și exemple de leziune hepatică produsă. Anumite medicamente sunt responsabile pentru apariția leziunii hepatice cronice, ca și a celei acute. De exemplu, oxifenisatina, metildopa și izoniazida au fost asociate cu hepatita cronică severă, iar halotanul și metotrexatul au fost implicate în dezvoltarea cirozei. Un sindrom asemănător cirozei biliare primare a fost descris în urma tratamentului cu clorpromazin, metil testosteron, tolbutamidă și alte substanțe. Hipertensiunea portală în absența cirozei poate fi produsă de alterarea arhitecturii hepatice în intoxicația cu vitamină A sau arsenic, de expunerea industrială la clorură de vinil sau de administrarea de dioxid de toriu. Ultimii trei agenți au fost asociați, de asemenea, cu angiosarcomul ficatului. Contraceptivele orale au fost implicate în dezvoltarea unui adenom hepatic și, rareori, a unui carcinom hepatocelular și ocluzia venei hepatice (sindromul Budd-Chiari). O altă leziune neobișnuită, pelioza hepatică (chisturi hepatice care conțin sânge), a fost observată în cazul pacienților tratați cu steroizi anabolici. Existența acestor tulburări hepatice mărește spectrul leziunii hepatice indusă de agenți chimici și scoate în evidență necesitatea unui istoric atent al medicamentelor administrate la toți pacienții cu disfuncție hepatică.

În continuare, prezentăm modele de reacții hepatice adverse pentru anumiți agenți prototip.

HEPATOTOXICITATEA ACETAMINOFENULUI (TOXINĂ DIRECTĂ)

Acetaminofenul poate cauza necroză hepatică centrolobulară severă atunci când este ingerat în cantități mari, în tentative de sinucidere sau accidental de către copii. În Statele Unite și Anglia, hepatotoxicitatea acetaminofenului este cea mai răspândită cauză în rândul pacienților cu insuficiență hepatică acută și indicația principală pentru transplantul de ficat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică indusă de medicamente. O singură doză de 10-15 g, ocazional mai puțin, poate produce dovada clinică a lezării hepatice. Boala fulminantă fatală este de obicei (deși nu invariabil) asociată cu ingerarea a ≥ 25 g. Nivelul de acetaminofen în sânge se corelează cu gravitatea leziunii hepatice (un nivel > 300 μg/mL la 4 ore după ingerare este predictiv pentru dezvoltarea unei leziuni grave, iar < 150 μg mL sugerează că leziunea hepatică este foarte puțin probabilă). Greața, vărsăturile, diareea, durerile abdominale și șocul reprezintă simptome care apar în primele 4–12 ore de la ingerare; 28–48 de ore mai târziu, când aceste manifestări se atenuează, leziunea hepatică devine evidentă. Anomaliile maximale și insuficiența hepatică nu sunt evidente în primele 4–6 zile de la ingerare, iar nivelul aminotranferazei de 10 000 de unități nu este rar (nivel care depășește cu mult pe cel al pacienților cu hepatită virală). Pot fi prezente insuficiența renală și tulburarea miocardică.

Acetaminofenul este metabolizat predominant prin reacția de faza II la metaboliții sulfat și glucuronid inofensivi; totuși, o cantitate mică de acetaminofen este metabolizată prin reacție de faza I la metabolitul hepatotoxic format din compusul principal de către ciotoctomul P450 CYP2E1. Acest metabolit, *N*-acetil-benzoquinon-imină (NAPQI), este detoxifiat prin legarea cu glutationul „hepatoprotector" pentru a se transforma în acid mercapturic, care e nepericulos, solubil în apă și se excretă pe cale renală. Atunci când se formează cantități mari de NAPQI sau când nivelul de glutation este scăzut, apare legarea covalentă cu macromoleculele nucleofilice ale hepatocitului, formând „aductele" proteine-acetaminofen. Aceste aducte, care pot fi măsurate în ser prin cromatografie lichidiană de performanță înaltă, sunt promițătoare ca markeri de diagnostic în hepatotoxicitatea la acetaminofen.

Se consideră că legarea acetaminofenului cu macromoleculele hepatocitare determină necroza hepatocitară; secvența exactă și mecanismul exact rămân necunoscute. Leziunea hepatică poate fi accentuată de consumul anterior de alcool, fenobarbital, izoniazidă sau alte medicamente, de condiții care stimulează sistemul oxidazelor cu funcție mixtă sau

TABEL 39-2

PRINCIPALELE MODIFICĂRI ALE MORFOLOGIEI HEPATICE PRODUSE DE CELE MAI FRECVENT FOLOSITE MEDICAMENTE ȘI SUBSTANȚE CHIMICE[a]

MODIFICAREA MORFOLOGICĂ PRINCIPALĂ	CLASA AGENTULUI	EXEMPLU
Colestază	Steroizi anabolici	Metil testosteron
	Antibiotice	Eritromicină estolat, nitrofurantoină, rifampicină, amoxicilină acid clavulanic, oxacilină
	Anticonvulsivante	Carbamazină
	Antidepresive	Duloxetină, mirtazapină, antidepresive triciclice
	Antiinflamatorii	Sulindac
	Antitrombocitare	Clopidogrel
	Antihipertensive	Irbesartan, fosinopril
	Antitiroidiene	Metimazol
	Blocante ale canalelor de calciu	Nifedipin, verapamil
	Imunosupresive	Ciclosporină
	Hipolipidemiante	Ezetimib
	Oncoterapeutice	Steroizi anabolici, busulfan, tamoxifen, irinotecan, citarabină
	Contraceptive orale	Noretinodrel cu mestranol
	Hipoglicemiante orale	Clorpropamid
	Tranchilizante	Clorpromazină[b]
Steatoză	Antiaritmice	Amiodaronă
	Antiobiotice	Tetraciclină (doză mare, i.v.)
	Anticonvulsivante	Acid valproic
	Antivirale	Dideoxinucleozide (de exemplu, zidovudin), inhibitori de protează (de exemplu, indinavir, ritonavir)
	Oncoterapeutice	Asparaginază, metotrexat
Hepatită	Anestezice	Halotan[c]
	Antiandrogenice	Flutamid
	Antibiotice	Izoniazidă[c], rifampicină, nitrofurantoină, telitromicină, minocilină[d], pirazinamidă, trovafloxacin[e]
	Anticonvulsivante	Fenitoină, carbamazină, acid valproic, fenobarbital
	Antidepresive	Iproniazid, amitriptilină, imipramină, trazodon, venlafaxin, fluoxetin, paroxetin, duloxetin, sertralin, nefazodon[e], bupropion
	Antifungice	Ketoconazol, fluconazol, itraconazol
	Antihipertensive	Metildopa,[c] captopril, enalapril, lisinopril, losartan
	Antiinflamatorii	Ibuprofen, indometacin, diclofenac, sulindac, bromfenac
	Antipsihotice	Risperidone
	Antivirale	Zidovudin, didanosin, stavudin, nevirapin, ritonavir, indinavir, tipranavir, zalcitabin.
	Blocante ale canalelor de calciu calciu	Nifedipin, verapramil, diltiazem
	Inhibitori de colinesterază	Tacrin
	Diuretice	Clorotiazid
	Laxative	Oxifenisatin[c,e]
	Inhibitori selectivi de recaptare a noradrenalinei	Atomoxetin
	Hipoglicemiante orale	Troglitazon[e], acarboză
Hepatită/colestază	Antibiotice	Amoxicilină acid clavulanic, trimetoprim-sulfametoxazol
	Antibacteriene	Clindamicină
	Antifungice	Terbinafină
	Antihistaminice	Ciproheptadină
	Imunosupresive	Azatioprină
	Hipolipemiante	Acid nicotinic, lovastatin, ezetimid

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABLE 39-2

PRINCIPALELE MODIFICĂRI ALE MORFOLOGIEI HEPATICE PRODUSE DE CELE MAI FRECVENT FOLOSITE MEDICAMENTE ȘI SUBSTANȚE CHIMICE[a] (*CONTINUARE*)

MODIFICAREA MORFOLOGICĂ PRINCIPALĂ	CLASA AGENTULUI	EXEMPLU
Toxic (necroză)	Analgezice	Acetaminofen
	Hidrocarburi	Tetraclorură de carbon
	Metale	Fosfor galben
	Ciuperci	*Amanita phalloides*
	Solvenți	Dimetilformamidă
Granuloame	Antiaritmice	Chinidină, diltiazem
	Antibiotice	Sulfonamide
	Anticonvulsivante	Carbamazină
	Antiinflamatorii	Fenilbutazonă
	Inhibitori ai xantin-oxidazei	Alopurinol

[a] Anumiți agenți cauzează mai multe tipuri de leziuni hepatice și apar în mai multe categorii.
[b] Rareori asociate cu leziune asemănătoare cirozei biliare primare.
[c] Asociate ocazional cu hepatită cronică, necroză hepatică în punte sau ciroză.
[d] Asociată cu un sindrom asemănător hepatitei autoimune.
[e] Scos din uz din cauza hepatotoxicității severe.

de situații ca înfometarea, care reduc nivelul glutationului hepatic. Receptorul xenobiotic CAR (mediu, substanță exogene) a fost prezentat la un model șoarece de hepatotoxicitate la acetaminofen pentru a induce enzimele care metabolizează acetaminofenul și, în consecință, reglează și crește hepatotoxicitatea. Cimetidina, care inhibă enzimele P450, are capacitatea de a reduce generarea de metaboliți toxici. Alcoolul induce citocromul P450 CY92E1; astfel, nivelurile crescute de metabolit toxic NAPQI apar la alcoolicii cronici în urma ingerării de acetaminofen. Mai mult, alcoolul supresează producerea de glutation hepatic. Astfel, în cazul alcoolicilor cronici, doza toxică de acetaminofen poate fi mai mică de 2 g, pacienții alcoolici fiind obligatoriu avertizați cu privire la pericolele dozelor chiar standard ale acestui medicament obișnuit. Aceste „accidente terapeutice" apar uneori în cazul pacienților cu sindroame severe de durere sau febră; într-un astfel de caz, câteva zile de anorexie și semipost, împreună cu administrarea de acetaminofen determină pierderea glutationei, dar și în niveluri crescute de NAPQI, în absența unui istoric de supradoză de acetaminofen recunoscută. Într-un studiu desfășurat în anul 2006, creșterile aminotransferazei au fost identificate la 31-44% dintre subiecții normali tratați 14 zile cu doza maximă recomandată de acetaminofen, 4 g pe zi (administrat singur sau ca parte a unui compus acetaminofen/opioid); întrucât aceste modificări au fost tranzitorii și niciodată asociate cu creșterea bilirubinei, relevanța clinică a acestor rezultate rămâne a fi stabilită. Deși infecția cu HCV subiacentă a fost asociată cu un risc crescut de leziune hepatică acută la pacienții spitalizați pentru supradozaj de acetaminofen, în general la pacienții cu boală hepatică nonalcoolică, acetaminofenul luat în dozele recomandate poate fi cel mai sigur analgezic/antipiretic. În acest sens, acetaminofenul folosit la pacienții cirotici nu a fost asociat cu decompensarea hepatică. Pe de altă parte, din cauza legăturii dintre utilizarea acetaminofenului și leziunea ficatului, și din cauza limitei strânse de siguranță dintre dozele sigure și cele toxice, Food and Drug Administration (FDA) a declarat că doza zilnică de acetaminofen trebuie redusă de la 4 g la 3,25 g (chiar mai mică în cazul consumatorilor cronici de alcool) și că potențialul de leziune hepatică este mare în cazul produselor care conțin acetaminofen sau al acetaminofenului ambalat.

TRATAMENT Supradozajul de acetaminofen

Tratamentul include spălături gastrice, măsuri de susținere și administrarea orală de cărbune activat sau colestiramină pentru a preveni absorbția substanței reziduale.

Nici cărbunele medicinal și nici colestiramina nu par a fi eficiente dacă sunt administrate după 30 de minute de la ingerarea acetaminofenului; în cazul în care se folosesc, spălăturile stomacale trebuie să se efectueze înainte de administrarea orală a altor agenți. Șansele de hepatotoxicitate posibilă, probabilă și de risc crescut pot fi derivate din nomograma reprezentată în **Fig. 39-2**, disponibilă în secțiile de urgență, ca funcție de măsurare a nivelurilor plasmatice de acetaminofen la 8 ore de la ingerare. Pentru pacienții cu nivel crescut de acetaminofen în sânge (> 200 µg/mL măsurat la 4 ore sau 100 µg/mL la 8 ore de la ingerare), administrarea de compuși sulfhidrilici (de exemplu, cisteamină, cisteină sau *N*-acetilcisteină) reduce severitatea necrozei hepatice. Aceste medicamente acționează prin furnizarea unui

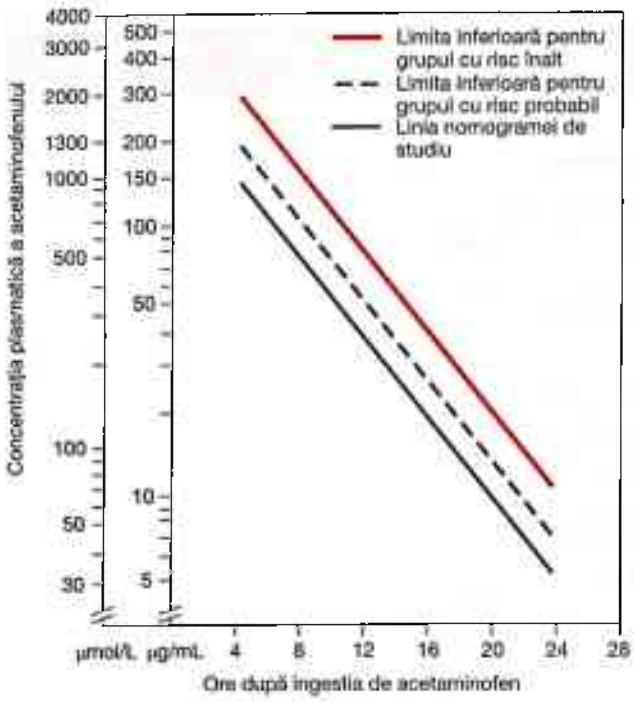


FIGURA 39-2
Nomograma pentru definirea riscului de hepatotoxicitate cu acetaminofen în funcție de concentrația plasmatică inițială de acetaminofen. (După B.H. Rumack, H. Matthew: *Pediatrics* 55:871, 1975.)

rezervor de grupări sulfhidril pentru legarea metaboliților toxici sau pentru stimularea sintezei și a saturării glutationului hepatic. Terapia ar trebui să înceapă în termen de 8 ore de la ingerare, însă poate fi eficientă și în 24-36 de ore după supradozare. Administrarea tardivă a compușilor sulfhidrilici este inutilă. Utilizarea obișnuită a *N*-acetilcisteinei a redus substanțial apariția hepatotoxicității cu acetaminofen fatale. Atunci când se administrează pe cale orală, *N*-acetilcisteina este diluată în 5% soluție. Se administrează o doză de încărcare de 140 mg/kgcorp, urmată de 70 mg/kgcorp la fiecare 4 ore, pentru 15-20 doze. Dacă pacientul este descoperit cu o potențială hepatotoxicitate la acetaminofen, trebuie să se contacteze imediat centrul de control pentru intoxicații. Tratamentul poate fi oprit când nivelul plasmatic al acetaminofenului arată că riscul de afectare a ficatului este scăzut. Dacă semnele de insuficiență hepatică (de exemplu, icter progresiv, coagulopatie, stare de confuzie) apar în pofida administrării de *N*-acetilcisteină, transplantul de ficat este singura opțiune. Nivelul timpuriu al lactatului în sângele arterial la pacienții cu insuficiență hepatică acută poate diferenția pacienții care necesită transplant hepatic (nivel > 3,5 mmol/L) de cei care pot supraviețui fără înlocuirea ficatului.

Supraviețuitorii după supradoza de acetaminofen acută nu prezintă de obicei sechele hepatice. În cazul anumitor pacienți, administrarea repetată sau prelungită de acetaminofen în doze terapeutice pare să fi condus la dezvoltarea hepatitei cronice și a cirozei.

HEPATOTOXICITATEA CAUZATĂ DE HALOTAN (REACȚIE IDIOSINCRAZICĂ)

Deși în prezent anestezia cu halotan este administrată doar în situații rare, hepatotoxicitatea cauzată de acest anestezic a fost unul dintre exemplele prototip cele mai studiate de hepatotoxicitate medicamentoasă idiosincrazică. Administrarea de haloton, o hidrocarbură fluorurată neexplozivă, similară structural cu cloroformul, cauzează necroză hepatică severă la un număr redus de persoane, dintre care multe au fost expuse anterior la acest agent. Imposibilitatea de a produce leziuni hepatice asemănătoare la animale, raritatea afectării hepatice la oameni și apariția tardivă a leziunii hepatice sugerează că halotanul nu este o hepatotoxină directă, ci mai degrabă un agent de sensibilizare; cu toate acestea, manifestările de hipersensibilitate sunt întâlnite în < 25% dintre cazuri. A fost luată în considerare o predispoziție genetică ce duce la reactivitate metabolică idiosincrazică și care s-a demonstrat a fi cel mai probabil mecanism al hepatotoxicității produse la halotan. Adulții (mai degrabă decât copiii), persoanele obeze și femeile par a fi susceptibile în mod special. Febra, leucocitoza moderată și eozinofilia pot apărea în prima săptămână de la administrarea halotanului. Icterul apare de obicei la 7-10 zile de la expunere, dar și mai devreme în cazul persoanelor expuse anterior la halotan. Greața și vărsăturile pot precede debutul icterului. Hepatomegalia este de obicei ușoară, însă sensibilitatea ficatului este obișnuită, iar nivelurile aminotransferazelor serice sunt crescute. Modificările patologice la autopsie nu se deosebesc de necroza hepatică masivă din hepatită virală. Rata mortalității prin hepatită produsă de halotan nu este cunoscută, dar poate varia între 20% și 40% în cazurile cu afectare hepatică severă. Pacienții care prezintă febră crescută bruse, în special întârziată, sau icter dezvoltat după anestezia cu halotan nu ar trebui să mai primească niciodată acest agent. Întrucât au fost raportate reacții încrucișate între halotan și metoxifluran, acesta din urmă nu trebuie folosit dacă pacientul a prezentat reacții la halotan. Anestezicele din clasa hidrocarburilor halogenate de ultimă generație care au înlocuit halotanul, cu rare excepții (de exemplu, anumite tipuri de intervenție chirurgicală toracică), sunt asociate cu un risc mai mic de hepatotoxicitate.

HEPATOTOXICITATEA METILDOPEI (REACȚIE TOXICĂ ȘI IDIOSINCRAZICĂ)

Modificări minore ale testelor hepatice sunt raportate la aproximativ 5% dintre pacienții tratați cu antihipertensive. De obicei, aceste anomalii minore se rezolvă în pofida

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

continuării administrării de medicamente. Pentru 1% dintre pacienți, leziunea hepatică acută este similară hepatitei cronice sau virale, iar uneori, reacția colestatică este observată în 1-20 săptămâni de la debutul administrării metildopei. În 50% dintre cazuri, intervalul este < 4 săptămâni. Un prodrom cu febră, anorexie și stare de rău poate fi observat cu câteva zile înainte de apariția icterului. Erupția, limfadenopatia, artralgiile și eozinofilia sunt rare. Markerii serologici ai autoimunității sunt detectați rar, iar < 5% dintre pacienți prezintă anemie hemolitică Coombs-pozitivă. Pentru 15% dintre pacienții cu hepatotoxicitate la metildopă, caracteristicile clinice, biochimice și histologice sunt cele ale hepatitei cronice moderate până la severe, cu sau fără necroză în punte și ciroză macronodulară. Odată cu întreruperea medicamentului, de obicei, tulburarea se rezolvă. Deși în prezent metildopa este folosită rareori, hepatotoxicitatea produsă este foarte bine documentată. Dintre medicamentele antihipertensive foarte populare în prezent, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), precum captoprilul și enalaprilul, au fost implicați rareori în apariția hepatotoxicității (în special în colestază și hepatita colestatică, dar și în leziuni hepatocelulare). Este puțin probabil ca antagoniștii receptorului angiotensinei 2, de exemplu losartanul, să fie hepatotoxici; totuși, au fost publicate câteva rapoarte despre apariția de leziuni hepatice la pacienții care au primit tratament cu acest tip de medicamente.

HEPATOTOXICITATEA IZONIAZIDEI (REACȚIE TOXICĂ ȘI IDIOSINCRAZICĂ)

La 10% dintre adulții tratați cu medicamentul antituberculos izoniazidă, nivelul aminotransferazelor serice crește în primele săptămâni de terapie; această creștere pare un răspuns adaptativ la un metabolit toxic al medicamentului. Indiferent dacă izoniazida este continuată sau nu, aceste valori (de obicei < 200 unități) revin la normal în câteva săptămâni. La aproximativ 1% dintre pacienții tratați, leziunea hepatică evoluează de la o formă minoră la hepatită virală. Aproximativ jumătate dintre aceste cazuri apar în primele 2 luni de tratament. Trebuie precizat că afecțiunea clinică poate apărea după mai multe luni. Biopsia ficatului indică schimbări morfologice similare celor din hepatita virală sau necroza hepatică în punte. Boala poate fi severă, cu o rată a mortalității de 10%. Leziunea hepatică semnificativă este legată de vârstă, crescând considerabil după 35 ani; cea mai mare frecvență este în rândul pacienților cu vârsta > 50 de ani și cea mai mică la cei < 20 de ani. Chiar și pentru pacienții > 50 de ani monitorizați cu atenție în timpul terapiei, hepatotoxicitatea apare în doar aproximativ 2%, mult sub riscul estimat. Hepatotoxicitatea izoniazidei este accentuată de alcool, rifampicin și pirazinamidă. Febra, erupțiile, eozinofilia și alte manifestări ale alergiei medicamentoase sunt destul de neobișnuite. Un metabolit reactiv al acetilhidrazinei (metabolit al isoniazidei) pare a fi responsabil pentru leziunea hepatică, iar pacienții „acetilatori" rapizi sunt mai predispuși la această tulburare. În anumite studii, opusul este adevărat: „acetilatorii" lenți sunt mai predispuși decât cei rapizi la apariția hepatotoxicității, care poate fi mai severă. Contrar studiilor anterioare, cercetările recente sugerează faptul că hepatotoxicitatea cauzată de izoniazidă, precum și de combinațiile antituberculoase care conțin izoniazidă, este mai probabilă la pacienții cu hepatită cronică B subiacentă. Un număr mic de pacienți au prezentat un tablou clinic asemănător hepatitei cronice. Pacienților tratați cu izoniazidă li se recomandă monitorizarea hepatică atentă prin teste de laborator.

HEPATOTOXICITATEA VALPROATULUI DE SODIU (REACȚIE TOXICĂ ȘI IDIOSINCRAZICĂ)

Valproatul de sodiu, un anticonvulsivant util în tratarea crizelor petit mal și a altor boli convulsivante, a fost asociat cu apariția toxicității hepatice severe și, rareori, a decesului, în special la copii, dar și la adulți. La copiii considerați candidați la transplantul de ficat, valproatul este cel mai comun medicament antiepileptic implicat. Creșterea asimptomatică a nivelurilor aminotransferazelor serice a fost recunoscută la 45% dintre pacienții tratați. Totuși, aceste modificări „adaptative" par a fi lipsite de importanță clinică, întrucât hepatotoxicitatea majoră nu se observă la majoritatea pacienților în pofida continuării terapiei medicamentoase. La pacienții care prezintă icter, encefalopatie și dovezi de insuficiență hepatică, examinarea țesutului hepatic evidențiază grăsime microveziculară și necroză hepatică în punte, predominant în zona centrolobulară. Leziunea căilor biliare poate apărea, de asemenea. Valproatul de sodiu nu este direct hepatotoxic, însă metabolitul său, acidul pentenoic 4, poate fi răspunzător pentru tulburarea hepatică. Hepatotoxicitatea valproatului este frecventă la persoanele cu deficiență enzimatică mitocondrială și poate fi ameliorată prin administrarea i.v. de carnitină, pe care tratamentul cu valproat o poate diminua.

HEPATOTOXICITATEA FENITOINEI (REACȚIE IDIOSINCRAZICĂ)

Fenitoina, numită în trecut difenilhidantoină, medicament esențial în tratamentul tulburărilor convulsive, a fost asociată în cazuri rare cu dezvoltarea leziunii hepatice asemănătoare hepatitei severe, conducând la insuficiență hepatică fulminantă. La mulți pacienți, hepatita este asociată cu febră, limfadenopatie, erupție (sindromul Stevens-Johnson sau dermatită exfoliantă), leucocitoză și eozinofilie, sugerând un mecanism de hipersensibilitate mediată imunologic. În ciuda acestor observații, dovezile indică faptul că idiosincrazia metabolică poate fi răspunzătoare pentru boala hepatică. În ficat, fenitoina este transformată de citocromul P450 în metaboliți, inclusiv oxizii arenici electrofilici foarte reactivi. În mod normal, acești metaboliți sunt metabolizați în continuare de epoxid-hidrolaze. Un defect (genetic

sau dobândit) în activitatea epoxid-hidrolazelor poate permite legarea covalentă a oxizilor arenici la macromoleculele hepatice, determinând astfel lezarea hepatică. Leziunea hepatică devine evidentă de obicei în primele 2 luni de la începerea terapiei cu fenitoină. Exceptând eozinofilele abundente din ficat, aspectul clinic, biochimic și histologic seamănă cu cel al hepatiei virale. Rareori, leziunea ductelor biliare poate fi o caracteristică a hepatotoxicității fenitoinei, cu trăsături ale colestazei intrahepatice. Creșterea asimptomatică a nivelurilor serice ale aminotranferazelor și ale fosfatazei alcaline a fost observată la pacienții cărora li s-a administrat fenitoină pe termen lung. Unii specialiști consideră că aceste modificări hepatice reprezintă proprietățile enzimatic-induse ale fenitoinului, ce sunt însoțite de tumefierea hepatocitelor în absența activității necroinflamatorii sau a dovezilor de boală hepatică cronică.

HEPATOTOXICITATEA AMIODARONEI (REACȚIE TOXICĂ ȘI IDIOSINCRATICĂ)

La 15-50% dintre pacienți tratamentul cu acest medicament antiaritmic puternic este însoțit de creșteri ale nivelului aminotransferazelor serice, care poate rămâne stabil sau poate scădea în pofida continuării administrării medicamentului. Aceste anomalii pot apărea la câteva zile sau chiar luni de la începerea terapiei. Un procent dintre persoanele cu nivel crescut de aminotransferază au hepatomegalie detectabilă, iar boala hepatică gravă apare la < 5% din pacienți. Caracteristicile care reprezintă un efect direct al medicamentului asupra ficatului și care sunt comune la majoritatea celor care primesc amiodaronă pe termen lung sunt fosfolipidoza ultrastructurală, neînsoțită de afecțiunea hepatică clinică, și interferența cu metabolismul oxidazei hepatice al altor medicamente. Medicamentul amfifilic cationic, împreună cu metabolitul său major, desetilamiodarona, se acumulează în lizozomii și mitocondriile hepatocitare, și în epiteliul canalelor biliare. Creșterile relativ comune ale nivelurilor aminotransferazelor sunt, de asemenea, considerate efecte hepatotoxice directe predictibile, dependente de doză. Pe de altă parte, în cazurile rare de boală hepatică simptomatică clinic aparentă, s-a observat o leziune hepatică asemănătoare celei din hepatopatia alcoolică. Așa-numita tulburare hepatică pseudoalcoolică poate varia de la steatoză la infiltrare neutrofilică asemănătoare hepatitei alcoolice, hialin Mallory și ciroză. Demonstrarea microscopică a corpilor lamelari lizozomali încărcați cu fosfolipide pot ajuta în diferențierea hepatotoxicității amiodaronei de hepatita alcoolică tipică. Această categorie de leziuni hepatice par a fi o idiosincrazie metabolică ce permite generarea de metaboliți hepatotoxici. Rareori, poate apărea o tulburare hepatocelulară idiosincrazică acută aseamănătoare cu hepatita virală sau hepatita colestatică. Au fost observate ocazional granuloame hepatice. Întrucât amiodarona are un timp de înjumătățire prelungit, leziunea hepatică poate persista câteva luni de la întreruperea medicamentului.

HEPATOTOXICITATEA ERITROMICINEI (REACȚIE COLESTATICĂ IDIOSINCRAZICĂ)

Cel mai important efect advers atribuit eritromicinei, mai frecvent în rândul copiilor decât al adulților, este apariția rară a reacției colestatice. Deși majoritatea acestor reacții sunt asociate eritromicinei estolat, și alte tipuri de eritromicină pot fi cauza. Reacția debutează de obicei în primele 2-3 săptămâni de terapie și include greață, vărsături, febră, durere în hipocondrul drept, icter, leucocitoză și un nivel crescut moderat al aminotransferazei și al fosfatazei alcaline. Tabloul clinic este asemănător colecistitei acute sau colangitei bacteriene. Biopsia ficatului relevă colestază variabilă, inflamație portală, incluzând limfocite, leucocite polimorfonucleare și eozinofile, precum și focare dispersate de necroză hepatocitară. Simptomele și rezultatele de laborator dispar în câteva zile de la întreruperea medicamentului, semnele de boală hepatică cronică nemaifiind descoperite la evaluările ulterioare.

HEPATOTOXICITATEA CONTRACEPTIVELOR ORALE (REACȚIE COLESTATICĂ)

Administrarea de contraceptive orale, combinații de estrogen și progesteron, conduce la declanșarea colestazei intrahepatice cu prurit și icter la un număr mic de paciente, în câteva săptămâni sau luni de la administrarea acestor agenți. Sunt în mod special susceptibile pacientele cu icter idiopatic recurent de sarcină, prurit sever de sarcină sau antecedente heredocolaterale ale acestor afecțiuni. Exceptând testele biochimice hepatice, examenele de laborator sunt normale, iar manifestările extrahepatice ale hipersenbsibilității lipsesc. Biopsia ficatului evidențiază colestaza cu dopuri biliare în canaliculii dilatați și colorare frapantă bilirubinică a hepatocitelor. Spre deosebire de colestaza indusă de clorpromazină, nu apare inflamație portală. Leziunea este reversibilă odată cu stoparea administrării medicamentului. Cele două componente steroidiene acționează sinergic asupra funcției hepatice, deși estrogenul poate fi direct responsabil. Contraceptivele orale sunt contraindicate pacientelor cu antecedente personale de icter în sarcină. Tumorile hepatice benigne și mai rar cele maligne, ocluzia venei hepatice și dilatația sinusoidală periferică au fost asociate cu administrarea de contraceptive orale. Hiperplazia hepatică nodulară focală nu mai este frecventă în rândul utilizatoarelor de contraceptive orale.

STEROIZI ANABOLICI 17, α-ALCHIL-SUBSTITUIȚI (REACȚIE COLESTATICĂ)

La majoritatea pacienților care primesc acești agenți, administrați în principal în tratarea insuficienței măduvei hematopoietice, dar folosiți în mod necorespunzător și fără

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

recomandare medicală (sau necunoscut în suplimente nutritive) de sportivi pentru a-și îmbunătăți performanțele atletice, se dezvoltă disfuncție hepatică ușoară. Afectarea funcției de excreție eliminată reprezintă defectul predominant, dar mecanismul rămâne incert. Icterul, care pare dependent de dozaj, se dezvoltă doar la un număr mic de pacienți și poate fi singura manifestare clinică a hepatotoxicității, deși pot apărea și anorexie, greață și stare de rău. Pruritul nu este o caracteristică semnificativă. Nivelurile aminotransferazelor serice sunt de obicei < 100 de unități, iar cele ale fosfatazei alcaline rămân normale, ușor crescute sau de minimum trei ori mai mari pentru 5% dintre pacienți. Examinarea țesutului hepatic arată colestază fără inflamație sau necroză. Dilatarea sinusoidelor hepatice și pelioza hepatică au fost descoperite în câteva cazuri. Tulburarea colestazică este de obicei reversibilă odată cu întreruperea tratamentului, deși mortalitatea a fost asociată peliozei. De asemenea, s-a raportat asocierea cu adenomul hepatic și carcinomul hepatocelular.

HEPATOTOXICITATEA TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOLULUI (REACȚIE IDIOSINCRAZICĂ)

Această combinație de antibiotice este folosită în mod curent pentru tratarea infecțiilor tractului urinar în cazul persoanelor imunocompetente și pentru profilaxia și terapia pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* la persoanele imunosupresate (primitorii de transplant, pacienți infectați cu HIV). Din cauza utilizării frecvente, a crescut incidența hepatotoxicității. Probabilitatea de apariție este impredictibilă, dar, atunci când apare, hepatotoxicitatea produsă de trimetoprim-sulfametoxazol urmează o perioadă latentă, relativ uniformă, de câteva săptămâni și este adesea însoțită de eozinofilie, erupții și alte caracteristici ale reacției de hipersensibilitate. Din punct de vedere biochimic și histologic, necroza hepatocelulară acută este predominantă, cu caracteristici colestatice frecvente. Uneori, apare colestază fără necroză și, foarte rar, se observă un pattern colangiolitic sever. În majoritatea cazurilor, leziunea hepatică este autolimitantă, dar au fost înregistrate și decese. Hepatotoxicitatea este atribuită componentei sulfametoxazol din medicament, având trăsături similare cu ale celei produse de alte sulfonamide; pot apărea eozinofilie tisulare și granuloame. Riscul hepatotoxicității cu trimetoprim-sulfametoxazol este crescut la persoanele infectate cu HIV.

INHIBITORI DE REDUCTAZĂ HMG-COA (STATINE) (REACȚIE IDIOSINCRAZICĂ MIXTĂ HEPATOCELULARĂ ȘI COLESTATICĂ)

Dintre pacienții care primesc lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin sau una dintre noile statine pentru tratarea hipercolesterolemiei, 1-2% vor prezenta creșteri reversibile asimptomatice (> trei ori valoarea normală) ale nivelului aminotransferazelor. Modificările histologice asemănătoare hepatiei acute, necroza și colestaza centrolobulară, au fost prezente în câteva cazuri. Într-o proporție mare, creșterile minore ale aminotransferazei apar în primele săptămâni de terapie. Monitorizarea de laborator atentă poate diferenția pacienții cu modificări tranzitorii minore, care pot continua terapia, de cei cu tulburări profunde, care trebuie să o întrerupă. Dat fiind faptul că creșterile semnificative ale aminotransferazelor sunt foarte rare după administrarea de statine și nu diferă ca frecvență de rezultatele celor care au primit placebo în metaanalizele efectuate asupra acestor anomalii de laborator, un grup de specialiști a recomandat National Lipid Association's Safety Task Force ca monitorizarea testelor hepatice să nu fie făcută în cazul pacienților tratați cu statine și terapia cu statine să nu fie întreruptă la cei cu creșteri izolate, asimptomatice ale aminotransferazelor. Hepatotoxicitatea statinelor nu este mai crescută la pacienții cu hepatita C cronică, steatoză hepatică sau alte hepatopatii subiacente, aceste medicamente putând fi administrate în siguranța la acești pacienți.

NUTRIȚIA PARENTERALĂ TOTALĂ (STEATOZĂ, COLESTAZĂ)

Nutriția parenterală totală (NPT) este adesea complicată de hepatita colestatică atribuită steatozei, colestazei sau calculilor biliari (sau noroiului biliar). Steatoza sau steatohepatita poate fi cauzată de excesul de calorii din carbohidrații din suplimentele nutriționale, fiind forma predominantă de leziune hepatică asociată NPT la adulți. Frecvența acestei complicații a fost redusă substanțial prin introducerea unor formule NPT echilibrate, bazate pe lipide ca sursă calorică alternativă. Colestaza și colelitiaza, cauzate de absența stimulării fluxului și a secreției biliare, rezultând din lipsa aportului oral, sunt formele predominante de afectare hepatică asociată NPT la copii, în special la nou-născuții prematuri. Adeseori, colestaza la acești la nou-născuți afectați este multifactorială, contribuind și alți factori, ca septicemia, hipoxemia și hipotensiunea arterială; uneori, colestaza indusă de TPN la nou-născuți culminează cu boala hepatică cronică și insuficiență hepatică. Când apar la adulți anomalii ale testelor hepatice asociate NPT, echilibrarea formulei de NPT cu mai multe lipide reprezintă prima intervenție. La sugarii cu colestază asociată NPT, adăugarea alimentării orale poate ameliora problema. Intervențiile terapeutice sugerate, dar nedemonstrate ca benefice includ colecistokinina, acidul ursodeoxicolic, S-adenozil metionina și taurina.

„MEDICAMENTE ALTERNATIVE ȘI COMPLEMENTARE" (HEPATITA IDIOSINCRAZICĂ, STEATOZA)

Popularitatea eronată a medicamentelor pe bază de plante, a căror eficacitate nu a fost dovedită științific, și lipsa supravegherii prospective de către instituțiile competente

a siguranței acestor produse au determinat apariția câtorva cazuri ocazionale de hepatotoxicitate. Printre remediile pe bază de plante asociate hepatitei toxice, amintim: Jin Bu Huan, xiao-chai-hu-tang, dumbeț (buruiana-fetelor), chaparral, senna, vâsc, gura-lupului, gențiană, tătăneasă (conținând alcaloizi pirolizidinaici), Ma huang, polen, rădăcină de valeriană, ulei de busuiocul-cerbilor, kava, rostopască, Impila (*Callilepsis laureaola*), LipoKinetix, Hyroxycut, suplimente alimentare pe bază de plante și ceaiuri din plante. Leziunile histologice similare hepatiei acute cauzate de Jin Bu Huan sunt bine caracterizate: necroza hepatocelulară focală, infiltrarea portală mononucleară mixtă, necroza de coagulare, degenerarea hepatocitară apoptotică, eozinofilia tisulară și steatoza mocroveziculară. Megadozele de vitamina A pot afecta ficatul, ca și alcaloizii pirolizidinici, care contaminează adesea preparatele din plante chinezești, cauzând tulburare venoocluzivă cu obstrucția ulterioară a venei hepatice sinusoidale. Deoarece anumite preparate alternative induc toxicitate prin metaboliți activi, alcoolul și substanțele care stimulează enzimele citocromului P450 pot accentua toxicitatea acestor produse. Invers, anumite preparate alternative pot stimula citocromul P450, conducând la sau amplificând toxicitatea hepatotoxinelor medicamentoase recunoscute. Dată fiind răspândirea mare a acestor preparate a căror siguranță nu este cunoscută, există posibilitatea ca hepatotoxicitatea să aibă o frecvență crescândă; de aceea, istoricul pacienților cu hepatopatie acută sau cronică trebuie să includă și „medicamentele alternative" și alte preparate eliberate fără rețetă, comercializate în așa-numitele magazine de produse naturiste.

TERAPIA ANTIRETROVIALĂ FOARTE ACTIVĂ (HAART) PENTRU INFECȚIA CU HIV (STEATOZĂ IDIOSINCRAZICĂ, TOXICĂ MITOCONDRIALĂ, HEPATOCELULARĂ, COLESTATICĂ ȘI MIXTĂ)

Recunoașterea hepatotoxicității medicamentoase la persoanele infectate cu HIV este complicată la această populație de numeroase alte cauze alternative de leziune hepatică (hepatita virală cronică, infiltrația cu grăsime, boli infiltrative, infecție mycobacteriană etc.), însă hepatotoxicitatea medicamentoasă asociată HAART reprezintă un tip comun și frecvent de afecțiune hepatică la pesoanele infectate cu HIV. Deși niciun agent antiviral nu este recunoscut ca o hepatoxină puternică, tratamentele combinate incluzând inhibitori de revers transcriptază și de protează cauzează hepatotoxicitatea la aproximativ 10% dintre pacienții tratați. Cele mai frecvent implicate combinații sunt cele care includ inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază zidovudina, didanosina și, mai puțin, stavudina, inhibitorii de protează ritonavir și indinavir (și amprenavir când este utilizat împreună cu ritonavir), precum și tipranavir, ca și inhibitorii nenucleozidici de revers transcriptază nevirapina și, mai puțin, efavirenz. Aceste medicamente cauzează predominant leziune hepatocelulară dar și colestatică, iar utilizarea prelungită (> 6 luni) a inhibitorilor de revers transcriptază a fost asociată cu afectare mitocondrială, steatoză și acidoză lactică. Hiperbilirubinemia indirectă, rezultată din inhibarea directă a activității de bilirubinconjugare prin UDP-glucuronoziltransferază, de obicei fără creșterea nivelurilor aminotransferazei sau ale fosfatazei alcaline, apare la 10% dintre pacienții tratați cu inhibitorul proteazic indinavir. Diferențierea impactului toxicității HAART la pacienții cu HIV sau co-infectarea cu virus hepatitic se face verificând următoarele: (1) atât hepatita B, cât și hepatita C cronică pot afecta istoria naturală a infecției cu HIV și răspunsul HAART, și (2) HAART poate avea impact asupra hepatitei virale cronice. De exemplu, reconstituirea imunologică cu HAART poate produce leziune celulară hepatică mediată imunologic la pacienții cu coinfecție cu hepatita cronică B, dacă tratamentul cu un agent antiviral pentru hepatită B, de exemplu analogul nucleozidic lamivudină, este întrerupt sau apare rezistența la medicament. S-a demonstrat că infecția cu HIV, în special cu un număr mic de celule T CD4+, accentuează fibroza hepatică asociată cu hepatita C cronică, iar terapia HAART poate determina creșterea nivelurilor aminotransferazelor serice și a ARN HCV la pacienții co-infectați cu hepatită C. Didanosina și stavudina nu trebuie folosite împreună cu ribavirinul la pacienții infectați cu HIV și coinfecție cu HCV, din cauza riscului crescut de toxicitate mitocondrială și acidoza lactică severe.

MULȚUMIRI

Dr. Kurt J. Isselbacherj a contribuit la scrierea acestui capitol în edițiile anterioare ale *Harrison's Principles of Internal Medicine*."

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 40

HEPATITA CRONICĂ

Jules L. Dienstag

Hepatita cronică cuprinde o serie de tulburări hepatice de cauze și severitate diferite, în care inflamația hepatică și necroza persistă cel puțin 6 luni. Formele mai ușoare sunt neprogresive sau doar ușor evolutive, în timp ce formele mai severe pot fi asociate unei reorganizări arhitecturale, care, în stadiu avansat, se transformă în final în ciroză. Au fost descrise câteva categorii de hepatită cronică. Acestea includ hepatita cronică virală, hepatita cronică indusă de medicamente (Cap. 39) și hepatita cronică autoimună. În numeroase cazuri, caracteristicile clinice și de laborator sunt insuficiente pentru a permite includerea într-una dintre respectivele categorii; aceste cazuri „idiopatice" sunt considerate din categoria hepatitei cronice autoimune. În sfârșit, rezultatele clinice și de laborator ale hepatitei cronice sunt observate ocazional la pacienții cu tulburări ereditare/metabolice, precum boala lui Wilson (supraîncărcare de cupru) (Cap. 42) și boala ficatului gras nonalcoolic (Cap. 44), și uneori chiar la pacienții cu hepatopatie alcoolică (Cap. 41). Deși toate tipurile de hepatită cronică au în comun anumite trăsături clinice, de laborator și histopatologice, hepatita autoimună cronică și virală cronică sunt destul de diferite și trebuie discutate separat. Pentru hepatita acută, vezi Cap. 38.

CLASIFICAREA HEPATITEI CRONICE

Comune tuturor formelor de hepatită cronică sunt diferențele histopatologice bazate pe localizarea și extinderea leziunii hepatice. Aceasta variază de la formele ușoare, numite anterior *hepatită cronică persistentă* și *hepatită cronică lobulară*, la formele severe, numite în trecut *hepatită cronică activă*. Atunci când au fost definite pentru prima dată, aceste desemnări au fost considerate ca având implicații prognostice, care au fost verificate în numeroase studii recente. Clasificarea hepatitei cronice, bazată în principal pe trăsăturile histopatologice, a fost înlocuită cu o clasificare mult mai informativă, bazată pe combinarea variabilelor clinice, serologice și histologice. Clasificarea hepatitei cronice se bazează pe (1) *cauza* sa, (2) activitatea histologică sau *gradul* ei și (3) coeficientul de progresie sau *stadiul* ei. Astfel, nici trăsăturile clinice și nici cele histologice luate individual (necesitând biopsia ficatului) nu sunt suficiente pentru a caracteriza și diferența numeroasele categorii de hepatită cronică.

CLASIFICARE ÎN FUNCȚIE DE CAUZĂ

Trăsăturile clinice și serologice permit stabilirea diagnosticului de *hepatită virală cronică*, cauzată de hepatita B, hepatita B+D sau hepatita C, de *hepatita autoimună*, inclusiv câteva subcategorii asociate, I și II (poate III), pe baza diferențelor serologice, de *hepatita cronică asociată medicamentelor*, și de o categorie de cauze necunoscute sau *hepatita cronică criptogenică* (**Tabelul 40-1**). Acestea apar descrise în detaliu în continuare.

CLASIFICARE DUPĂ GRAD

Gradul, o evaluare histologică a activității necroinflamatorii, se bazează pe examinarea biopsiei ficatului. O evaluare a trăsăturilor histologice importante include gradul de *necroză periportală* și distrugerea plăcii limitante a hepatocitelor periportale de către celulele inflamatorii (numită *piecemeal necrosis* sau *hepatită de interfață*), gradul de necroză confluentă care leagă sau formează punți între structurile vasculare - între tract portal și tract portal sau punți mai importante între tractul portal și vena centrală (numită *necroză în punte* sau *bridging necrosis*), gradul de degenerare a hepatocitului și necroza focală din lobul și gradul *inflamației portale*. Au fost concepute mai multe sisteme de notare care iau în considerare aceste trăsături histologice, cele mai populare fiind indicele activității histologice (HAI), folosit frecvent în Statele Unite, și METAVIR în Europa (**Tabelul 40-2**). În funcție de prezența și gradul acestor trăsături ale activității histologice, hepatita cronică poate fi gradată ca: ușoară, moderată sau severă.

TABEL 40-1

TRĂSĂTURI CLINICE ȘI DE LABORATOR ALE HEPATITEI CRONICE

TIP DE HEPATITĂ	TEST DIAGNOSTIC	AUTOANTICORPI	TERAPIE
Hepatită cronică B	AgHBs, IgG anti-HBc, AgHBe, ADN HBV	Rar	IFN-α, PEG IFN-α Lamivudin Adefovir Entecavir Telbivudin Tenofovir
Hepatită cronică C	Anti-HCV, ARN HCV	Anti-LKM1[a]	PEG IFN-α plus ribavirin PEG IFN-α plus ribavirin plus telaprevir (genotip I) PEG IFN-α plus ribavirin plus boceprevir (genotip I)
Hepatită cronică D	Anti-HDV, ARN HDV, AgHBs, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFN-α, PEG IFN-α[c]
Hepatită autoimună	ANA[b] (omogenă), anti-LKM1 (±) Hiperglobulinemie	ANA, anti-LKM1 anti-SLA[d]	Prednison, azatioprină
Asociată medicamentelor	–	Rar	Întrerupere medicamentului
Criptogenică	Toate negative	Nu	Prednison (?), azatioprină (?)

[a] Anticorpi pentru microzomi rinichi-ficat tip 1 (hepatită autoimună tip 2 și anumite cazuri de hepatită C).
[b] Anticorp antinuclear (hepatită autoimună tip I).
[c] Testele clinice sugerează avantajul terapiei cu IFN-α; tratamentul cu PEG IFN-α este eficient, dar nu mai mult de atât.
[d] Anticorpi anti-antigen hepatic solubil (hepatită autoimună tip III).
Abrevieri: HBc, nucleu (core) hepatitic B; AgHBe, antigenul e hepatitic B; AGHBs, antigen de suprafață hepatitic B; HBV, virusul hepatitei B; HBC, virusul hepatitei C; HDV, virusul hepatitei D; IFN-α, interferon-α, IgG, imunoglobulina G; LKM, microzom rinichi-ficat; PEG IFN-α, interferon-α peligilat; SLA, antigen hepatic solubil.

CLASIFICAREA ÎN FUNCȚIE DE STADIU

Stadializarea hepatitei cronice, care reflectă nivelul evoluției afecțiunii, se bazează pe gradul de fibroză hepatică. Atunci când fibroza este atât de extinsă, încât septurile fibroase înconjoară nodulii parenchimatoși și modifică arhitectura normală a lobulului hepatic, leziunea histologică este denumită *ciroză*. Determinarea stadiului se bazează pe gradul de fibroză, clasificat pe o scară numerică de la 0 la 6 (HAI) sau de la 0 la 4 (METAVIR) (Tabelul 40-2).

HEPATITA VIRALĂ CRONICĂ

Ambele forme transmise enteric ale hepatitei virale, hepatita A și E, sunt autolimitante și nu cauzează hepatită cronică (totuși, s-au raportat cazuri în care hepatita acută A servește drept element declanșator în instalarea hepatitei autoimune la pacienții susceptibili). Contrar, întregul spectru clinico-patologic al hepatitei cronice apare la pacienții cu hepatita virală cronică B și C, precum și la cei cu hepatită cronică D suprapusă hepatitei cronice B.

HEPATITA CRONICĂ B

Posibilitatea cronicizării după o hepatită acută B variază în funcție de vârstă. Infectarea la naștere este asociată cu infecția acută clinic silențioasă, dar cu o șansă de infecție cronică de 90%, în timp ce infecția în perioada de adult tânăr la persoanele imunocompetente este asociată tipic cu hepatita acută clinic aparentă, dar cu un risc de cronicizare de doar 1%. Majoritatea cazurilor de hepatită cronică B în rândul adulților apar la cei care nu au prezentat niciodată un episod de hepatită virală acută clinic aparentă. Nivelul afectării hepatice (gradul) la pacienții cu hepatită cronică B este variabil, variind de la zero, la purtătorii inactivi, la ușor până la moderat și sever. În cazul adulților cu hepatită cronică B, trăsăturile histologice au importanță prognostică. În cadrul unui studiu efectuat pe termen lung asupra pacienților cu hepatită cronică B, cercetătorii au demonstrat o rată de supraviețuire la 5 ani de 97% pentru pacienții cu hepatită cronică ușoară, de 86% pentru pacienții cu hepatită moderată spre severă și de doar 55% pentru pacienții cu hepatită cronică și ciroză postnecrotică. Rata de supraviețuire la 15 ani pentru aceste grupuri a fost de 77, 66 și, respectiv, 40%.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 40-2

CLASIFICAREA ŞI STADIALIZAREA HISTOLOGICĂ A HEPATITEI CRONICE

TRĂSĂTURĂ HISTOLOGICĂ		INDICELE ACTIVITĂŢII HISTOLOGICE (HAI)[a] GRAVITATE	SCOR	METAVIR[b] GRAVITATE	SCOR
Activitate necroinflamatorie (clasificare)					
Necroză periportală, inclusiv necroza piecemeal şi/sau necroza în punte (BN)		Nu	0	Nu	0
		Uşoară	1	Uşoară	1
		Uşoară/moderată	2	Moderată	2
		Moderată	3	Gravă	3
		Gravă	4		
				Necroză în punte	Da
					Nu
Necroză intralobulară	Confluentă	— absentă	0	Absentă sau uşoară	0
		— focală	1	Moderată	1
		— Zona 3 parţial	2	Severă	2
		— Zona 3 cel mai mult	3		
		— Zona 3 + BN redusă	4		
		— Zona 3 + BN extinsă	5		
		Panacinar/multiacinar	6		
	Focală	— absentă	0		
		— ≤ un focar/10 x câmp	1		
		— 2-4 focare/10 x câmp	2		
		— 5-10 focare/10 x câmp	3		
		— > 10 focare/10 x câmp	4		
Inflamaţie portală		Nu	0		
		Uşoară	1		
		Moderată	2		
		Moderată/marcată	3		
		Marcată	4		
		Totală	0-18		A0-A3[c]
Fibroza (stadiu)					
Absentă			0		F0
Fibroză portală – redusă			1		F1
Fibroză portală – preponderentă			2		F1
Fibroză în punte – redusă			3		F2
Fibroză în punte – preponderentă			4		F3
Ciroză incompletă			5		F4
Ciroză			6		F4
		Total	6		4

[a] *J Hepatol*, 22:696, 1995.
[b] *Hepatology*, 24:289, 1996.
[c] Grad necroinflamator: A0 = absent; A1 = uşor; A2 = moderat; A3 = sever.

Pe de altă parte, mai multe observaţii recente nu ne permit să fim atât de optimişti în ceea ce priveşte prognosticul la pacienţii cu hepatită cronică uşoară; în cazul acestor pacienţi monitorizaţi 1-13 ani, evoluţia spre hepatită cronică severă şi ciroză a fost observată la peste 25% dintre cazuri.

Mai important decât luarea în considerare doar a histologiei la pacienţii cu hepatită cronică B este gradul de replicare a virusului hepatitei B (HBV).

Aşa cum se descrie în Cap. 38, infecţia cronică cu HBV poate apărea în prezenţa sau absenţa în ser a antigenului e (AgHBe) şi, în general, atât în hepatita B AgHBe reactivă, cât şi în cea AgHBe negativă, nivelul de ADN HBV se corelează cu nivelul lezării hepatice şi cu riscul de progresie. În *hepatita cronică B AgHBe reactivă*, s-au identificat două faze pe baza nivelului relativ de replicare HBV. *Faza replicativă* relativă este caracterizată prin prezenţa în ser a AgHBe şi ADN HBV, mult peste 10^5-10^6 virioni/mL, prin prezenţa în ficat a antigenelor nucleocapsidice intrahepatocitare detectabile [antigen core (AgHBc)], prin gradul de infectivitate crescut şi prin afectarea hepatică asociată. Prin opoziţie, *faza nonreplicativă* este caracterizată prin absenţa markerului seric convenţional al replicării HBV (AgHBe), apariţia anticorpilor anti-HBe, niveluri ale ADN HBV sub pragul de aproximativ 10^3 virioni/mL, absenţa AgHBc intrahepatocitar,

infectivitate limitată și afectare hepatică minimă. Pacienții în faza de replicare sunt mai predispuși la hepatită cronică severă, în timp ce aceia în faza nonreplicativă tind să prezinte hepatită cronică minimă sau ușoară, sau să devină purtători inactivi; cu toate acestea, deosebirile în replicarea HBV și în categoria histologică nu coincid întotdeauna. Probabilitatea ca un pacient cu hepatită cronică B AgHBe reactivă să treacă spontan de la infecția replicativă relativă la cea nonreplicativă este de 10-15% pe an. În cazul pacienților cu infecție HBV cronică AgHBe reactivă, în special atunci când este dobândită la naștere sau în copilăria mică, întâlnită în special în țările asiatice, este frecventă dihotomia între nivelul foarte înalt de replicare HBV și nivelul neglijabil al leziunii hepatice. Totuși, în pofida naturii aparent benigne a afecțiunii hepatice timp de mai mulți zeci de ani, pacienții cu infecție HBV dobândită în copilărie sunt cei cu risc crescut mai târziu în viață de ciroză și carcinom hepatocelular (HCC) (Cap. 50). O discuție despre patogeneza afectării hepatice în cazul pacienților cu hepatita cronică B găsiți în Cap. 38.

Hepatita cronică B AgHBe negativă [mai precis, infecția cronică cu HBV cu replicare virală activă, ADN HBV ușor detectabil, dar fără AgHBe (anti-Hbe-reactiv)] este mult mai comună decât hepatita cronică B AgHBe reactivă în țările mediteraneene și europene, ca și în Asia (și, corespunzător, în genotipuri HBV, altele decât A). Comparativ cu pacienții cu hepatită cronică B AgHBe reactivă, pacienții cu hepatită cronică B AgHBe negativă prezintă niveluri de ADN HBV care sunt cu mai multe ordine de mărime mai mici decât decât cele observate în subcategoria AgHBe reactivă (nu mai mult de 10^5-10^6 virioni/mL). Cele mai multe dintre aceste cazuri reprezintă mutații precore și core-promoter, dobândite tardiv în evoluția naturală a bolii (majoritatea cu debut precoce; vârsta medie 40-55 ani, mai mare decât pentru hepatita cronică B AgHBe reactivă); aceste mutații previn translația AgHBe din componenta precore a genomului HBV (mutante precore) sau sunt caracterizate de transcrierea hiporeglată (down regulated) a ARNm (mutante core-promoter; Cap. 38). Deși nivelurile de ADN HBV tind să fie mai reduse ca la pacienții cu hepatită cronică B AgHBe reactivă, pacienții cu hepatită cronică B AgHBe negativă pot prezenta leziuni hepatice progresive (complicate de ciroză și HCC) și reactivări episodice ale bolii hepatice reflectate în nivelurile fluctuante ale aminotransferazelor („acutizări"). Activitatea biochimică și histologică a bolii AgHBe negative tinde să se coreleze strâns cu nivelurile de replicare HBV, cu excepția cazului menționat mai sus, al pacienților de origine asiatică cu hepatită cronică B AgHBe reactivă în primele decade ale infecției cu HBV. Un aspect important îl reprezintă observația că nivelul de replicare HBV este cel mai important factor de risc în evoluția către ciroză și HCC atât pentru pacienții AgHBe reactivi, cât și pentru cei AgHBe negativi. Deși nivelurile de ADN HBV sunt reduse și suprimate rapid prin terapie la niveluri nedetectabile în hepatita cronică B cu AgHBe negativ (în comparație cu AgHBe reactiv), obținerea răspunsurilor care permit întreruperea terapiei antivirale este mai puțin probabilă pentru pacienții cu AgHBe negativ (a se vedea mai jos). Purtătorii inactivi sunt pacienți cu antigen de suprafață circulant (AgHBs), niveluri serice normale ale aminotransferazelor, AgHBe nedetectabil și niveluri de ADN HBV fie nedetectabile, fie $\leq 10^3$ virioni/mL. Acest profil serologic poate apărea nu doar în cazul purtătorilor inactivi, dar și la pacienții cu hepatită cronică B cu AgHBe negativ, în perioadele de inactivitate relativă; diferențiarea celor două stări necesită monitorizare biochimică și virologică secvențială de-a lungul mai multor luni.

Spectrul *manifestărilor clinice* ale hepatitei cronice B este extins, variind de la infecția asimptomatică la boală debilitantă sau chiar la insuficiență hepatică fatală. Așa cum am menționat anterior, instalarea bolii tinde să fie insidioasă pentru majoritatea pacienților, cu excepția celor foarte puțini la care boala cronică urmează după eșecul vindecării unei hepatite acute B clinic aparente. Rezultatele de laborator și manifestările clinice asociate cu evoluția de la hepatită acută B la hepatită cronică B sunt discutate în Cap. 38.

Starea de oboseală este un simptom comun, iar icterul persistent sau intermitent reprezintă o trăsătură comună în cazurile severe sau avansate. Icterul profund intermitent și recurența stării generale de rău și a anorexiei, precum și agravarea stării de oboseală amintesc de hepatita acută. Asemenea exacerbări pot apărea spontan, coincizând de obicei cu dovezi ale reactivării virologice; pot conduce la afectare hepatică progresivă și la decompensarea hepatică atunci când se suprapun cirozei deja instalate. Complicațiile cirozei apar în hepatita cronică în fază finală și includ ascita, edemul, sângerarea varicelor gastroesofagiene, encefalopatie hepatică, coagulopatie sau hipersplenism. Uneori, aceste complicații aduc pacientul la medic pentru prima dată. Complicațiile extrahepatice ale hepatitei cronice B, similare celor observate în timpul fazei prodromale ale hepatitei acute B, sunt asociate cu stocarea complexelor imune antigen circulant hepatitic B-anticorpi. Acestea includ artralgia și artrita (frecvente), dar și mai rarele leziuni cutanate purpurice (vasculita leucocitoclastică), glomerulonefrita cu complexe imune și vasculita generală (poliarterita nodoasă) (Cap. 38).

Caracteristicile de laborator ale hepatitei cronice B nu fac diferența clară între hepatita ușoară și cea severă din punct de vedere histologic. Creșterile aminotransferazelor au tendința de a fi moderate în hepatita cronică B, dar pot fluctua în intervalul 100-1000 unități. Așa cum este valabil și pentru hepatita acută virală B, alanin aminotransferaza (ALT) tinde să fie mai crescută față de aspartat aminotransferază (AST). Cu toate acestea, odată instalată ciroza, AST tinde să depășească ALT. Nivelul fosfatazei alcanine este normal sau doar ușor crescut. În cazurile severe, apar creșteri moderate ale bilirubinei serice [51,3-171 μmol/L (3-10 mg/dL)]. Hipoalbuminemia și prelungirea timpului de protrombină apar în cazurile grave sau în stadiu terminal. Hiperglobulinemia și anticorpii circulanți detectabili

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

sunt absenți în hepatita cronică B (spre deosebire de hepatita autoimună). Markerii virali ai infecției cronice cu HBV sunt discutați în Cap. 38.

TRATAMENT Hepatita cronică B

Deși evoluția spre ciroză este mult mai posibilă în cazurile grave de hepatită cronică, decât în cele ușoare și moderate, toate formele de hepatită cronică B pot fi progresive, în special la pacienții cu replicare HBV activă. Mai mult, în populațiile cu pacienți cu hepatită cronică B care prezintă risc de HCC (Cap. 50), riscul este mare la cei cu replicare HBV continuă, foarte crescută, și scăzută la persoanele la care nivelul ADN HBV inițial crescut scade spontan în timp. Astfel, tratamentul hepatitei cronice B este direcționat spre suprimarea nivelului replicării virale. Deși trialurile clinice se centrează pe rezultatele clinice obținute în 1-2 ani (de exemplu, supresia ADN HBV la un nivel nedetectabil, dispariția AgHBe/AgHBs, ameliorarea histologiei, normalizarea ALT), aceste termene scurte se transformă în reducerea riscului de progresie clinică, decompensare hepatică și deces. În prezent, un număr de șapte medicamente au fost aprobate pentru tratarea hepatitei cronice B: interferon injectabil (IFN) α pegilat [IFN cu acțiune de lungă durată legat la polietilen glicol (PEG), cunoscut ca PEG IFN], și agenții orali lamivudină, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudină și tenofovir.

Terapia antivirală pentru hepatita B a evoluat rapid de la jumătatea anilor 1990, precum și sensibilitatea testelor ADN HBV. Atunci când IFN și lamivudina au fost evaluate în studii clinice, ADN HBV a fost măsurat prin intermediul testelor de hibridizare insensibile, cu prag de detecție de 10^5-10^6 virioni/mL; când s-au studiat adefovirul, entecavirul, telbivudina, tenofovirul și PEG IFN în trialuri clinice, ADN HBV a fost măsurat prin teste de amplificare sensibile [reacție de polimerizare în lanț (PCR)], cu un prag de detectare de 10^1-10^3 virioni/mL. Recunoașterea acestor diferențe este utilă în stabilirea eficienței acestor terapii (reluate mai jos în ordinea cronologică a publicării acestor studii eficiente).

INTERFERONUL IFN-α a fost prima terapie aprobată pentru hepatita cronică B. Deși nu mai este folosit în tratarea hepatitei B, IFN standard este important din punct de vedere istoric, oferind date importante asupra terapiei antivirale în general. Pentru adulții imunocompetenți cu hepatită cronică B AgHBe reactivă [care tinde să aibă niveluri ridicate de ADN HBV (>10^5-10^6 virioni/mL) și dovezi histologice de hepatită cronică la biopsia hepatică] se recomandă un tratament de 16 săptămâni cu IFN administrat subcutanat, într-o doză zilnică de 5 milioane de unități sau de trei ori pe săptămână într-o doză de 10 milioane de unități, având ca rezultat dispariția AgHBe și ADN HBV detectabil la hibridizare (adică o reducere a nivelurilor sub 10^5-10^6 virioni /mL) pentru 30% dintre pacienți, cu o ameliorare concomitentă a histologiei hepatice. Seroconversia de la AgHB la anticorpi anti-Hbe apare în aproximativ 20% dintre cazuri și, în studiile timpurii, circa 8% pierd AgHBs. Terapia eficientă cu IFN și seroconversia sunt adeseori însoțite de creșterea aminostransferazelor asemănătoare hepatitei acute, care a fost postulată ca fiind rezultatul îmbunătățirii clearance-lui celulelor T citolice al hepatocitelor infectate cu HBV. Recidiva în urma terapiei eficiente este rară (1 sau 2%). Probabilitatea de răspuns la IFN este mai mare în cazul pacienților cu nivel scăzut de ADN HBV și creșteri substanțiale ale ALT. Deși copiii pot răspunde la fel ca adulții, terapia cu IFN nu s-a dovedit eficientă în cazul copiilor foarte mici infectați la naștere. În mod similar, terapia cu IFN nu a fost eficientă la persoanele imunosupresate, pacienții de origine asiatică cu creșteri minime până la ușoare de ALT sau pacienții cu hepatită cronică B decompensată (pentru care acest tratament poate fi chiar dăunător, uneori precipitând decompensarea, adesea asociată cu efecte adverse grave). Pentru pacienții cu dispariția AgHBs în timpul terapiei, monitorizarea pe termen lung a demonstrat că la 80% dintre ei AgHBs dispare (adică toți markerii serologici ai infecției și reglarea ALT într-o perioadă de 9 ani după tratament). Mai mult, probabilitatea de viață prelungită sau fără complicații, precum și reducerea frecvenței HCC au fost observate în rândul persoanelor care răspund la interferon, susținând concluzia că terapia eficientă cu interferon ameliorează evoluția naturală a hepatitei cronice B.

Studiile inițiale de scurtă durată asupra terapiei cu interferon la pacienții cu *hepatită cronică B cu AgHBe negativ* au fost dezamăgitoare, acesta supresând doar temporar replicarea HBV în timpul terapiei, dar aproape niciodată nu a determinat răspunsuri antivirale susținute. În următoarele teste IFN, realizate cu pacienți cu hepatită cronică B cu AgHBs negativ, pe perioade de tratament mai mari, de 1,5 ani, s-au demonstrat remisii susținute, documentate să dureze câțiva ani, cu supresarea ADN HBV și a activității aminostransferazei la 20% dintre pacienți.

Complicațiile terapiei cu IFN includ simptome sistemice asemănătoare unei răceli, supresia măduvei hematopoietice, instabilitate emoțională (iritabilitate, depresie, anxietate), reacții autoimune (în special tiroidită autoimună) și alte efecte secundare ca alopecie, erupții cutanate, diaree, parestezii la nivelul extremităților. Exceptând tiroidita autoimună, toate aceste efecte secundare sunt reversibile la diminuarea dozei sau întreruperea terapiei.

Deși necompetitiv cu medicamentele antivirale de nouă generație, IFN a reprezentat prima abordare de succes antivirală și a stabilit un standard în evaluarea medicamentelor în scopul obținerii de răspunsuri virologice, serologice, biochimice și histologice durabile,

consolidarea beneficiului virologic și biochimic în următorii ani după terapie și istoricul natural al hepatitei cronice B. IFN standard a fost înlocuit de PEG IFN cu durată lungă de acțiune (vezi în continuare) și cei care nu răspund la IFN sunt tratați în prezent cu unul dintre noii apăruții analogi nucleozidici orali.

LAMIVUDINA Primul analog nucleozidic aprobat, lamivudina dideoxinucleozid, inhibă revers transcriptaza atât pentru HIV, cât și pentru HBV, și este un medicament potent și eficient în cazul pacienților cu hepatită cronică B. Deși depășit de noii agenți mai puternici, lamivudina continuă să fie utilizată în unele regiuni ale lumii, unde noii agenți nu au fost încă aprobați sau nu au prețuri accesibile. În studiile clinice asupra pacienților cu hepatită cronică B AgHBs reactivă, tratamentul cu lamivudină în doze zilnice de 100 mg, timp de 48-52 de săptămâni, elimină ADN HBV cu o medie de 5,5 $\log_{10}$ copii/mL și la nivel nedetectabil, măsurat cu testele de amplificare PCR, la aproximativ 40% dintre pacienți. Terapia a fost asociată cu eliminarea de AgHBe în 32-33%, seroconversia AgHBe (conversia de la AgHBe reactiv la anti-HBe reactiv) în 16-21%, normalizarea ALT la 40-75%, ameliorarea histologiei la 50-60%, întârzierea fibrozei de 20-30% și prevenirea evoluției spre ciroză. Răspunsurile AgHBe pot apărea chiar în subgrupele rezistente la IFN (de exemplu, cei cu nivel înalt de ADN HBV) sau care nu au răspuns deloc în trecut. Așa cum este valabil pentru tratamentul cu IFN în hepatita cronică B, pacienții cu activitate ALT aproape normală au tendința să nu primească răspunsuri AgHBe (în pofida supresiei ADN HBV), iar cei cu nivel ALT de cinci ori mai mare ca limita superioară a normalului se pot aștepta la o rată de seroconversie a AgHBe de 50-60% la un an. În general, seroconversiile AgHBe sunt limitate la pacienții care au obținut supresia ADN HBV la $< 10^4$ genomi/mL. La pacienții care prezintă răspunsuri AgHBe pe durata unui an de terapie și la care răspunsurile persistă 4-6 luni de la întreruperea terapiei, răspunsul este durabil ulterior pentru majoritatea, > 80%; astfel, dobândirea unui răspuns AgHBe reprezintă un punct viabil de stopare a terapiei. Durabilitatea redusă a fost raportată în unele studii asiatice; totuși, în majoritatea studiilor desfășurate pe pacienți occidentali și asiatici, durabilitatea pe termen lung a răspunsurilor AgHBe este regulă și, cel puțin la populațiile occidentale, este însoțită de rată de seroconversie post-IFN comparabilă cu cea văzută după răspunsurile AgHBe induse de IFN. Pentru a susține durabilitatea răspunsurilor AgHBe, pacienții necesită o perioadă de tratament de consolidare (cel puțin 6 luni pentru pacienții occidentali și un an pentru asiatici) după seroconversia AgHBe; este necesară monitorizarea atentă posttratament pentru a identifica prompt reactivarea HBV și pentru a relua terapia. Dacă AgHBe nu este influențat de terapia cu lamivudină, în prezent se recomandă continuarea terapiei până la obținerea răspunsului AgHBe, însă tratamentul pe termen lung poate necesita supresarea replicării HBV și, în schimb, limitarea afectării hepatice; seroconversia AgHBe poate crește la 50% după 5 ani de terapie. Ameliorarea histologică continuă după primul an de tratament; după o cură cumulativă de 3 ani de terapie cu lamivudină, activitatea necroinflamatorie este redusă la majoritatea pacienților și chiar ciroza regresează la stadii precirotice.

Pierderile de AgHBs au fost puține în primul an de tratament cu lamivudină, această observație fiind văzută ca un avantaj al terapiei pe bază de IFN față de lamivudină; cu toate acestea, comparând monoterapia cu IFN standard și cea cu lamivudină, pierderile de AgHBs au fost rare în ambele grupuri. Trialurile în care lamivudina și IFN au fost administrate combinat nu au demonstrat beneficiul acestei combinații față de monoterapia cu lamivudină atât la pacienții care nu mai primiseră tratament anterior, cât și la cei care nu au răspuns anterior la IFN.

Pentru pacienții cu *hepatită cronică B cu AgHBe negativ* (adică cei cu mutații HBV precore și core-promoter), un an de terapie cu lamivudină a dus la supresia ADN HBV și la normalizarea ALT la 75% dintre pacienți, ca și la o ameliorare histologică pentru două treimi dintre aceștia. S-a demonstrat că tratamentul supresează ADN HBV cu aproximativ 4,5 $\log_{10}$ copii/mL (nivelurile ADN HBV de bază fiind mai mici decât în cazul pacienților cu hepatită B AgHBe reactivă) și niveluri nedetectabile la aproximativ 70%, măsurate cu testele de amplificare PCR foarte sensibile. În lipsa AgHBe de la început, pacienții cu hepatită cronică B AgHBe negativă nu pot obține un răspuns AgHBe – punct de stopare a terapiei pentru pacienții AgHBe reactivi; aproape invariabil, atunci când terapia este întreruptă, reactivarea este regula. Astfel, acești pacienți au nevoie de o terapie pe termen lung; aplicată mai mulți ani consecutivi, proporția de ADN HBV supresat și ALT normal crește.

Efectele secundare clinice și de laborator ale lamivudinei sunt neglijabile, greu de deosebit de cele ale recipienților placebo. Totuși, dozele de lamivudină trebuie reduse la pacienții cu clearance redus al creatininei. Pe durata terapiei cu lamivudină, creșterile tranzitorii ale ALT, asemănătoare celor apărute pe durata terapiei IFN și a seroconversiilor spontane AgHBe la anti-HBe, au apărut la 25% dintre pacienți. Aceste creșteri ale ALT sunt cauzate de activarea celulelor T citolitice, permisă de supresia replicării HBV. Cu toate acestea, creșteri ALT similare apar cu aceeași frecvență la recipienții placebo, dar cele asociate seroconversiei AgHBe sunt limitate la pacienții tratați cu lamivudină. Când terapia este oprită după un an, apare creșterea de două sau trei ori a ALT la pacienții tratați cu lamivudină, reprezentând o nouă leziune a celulelor hepatice odată cu recidiva replicării HBV. Deși aceste acutizări post-terapie sunt aproape întotdeauna pasagere și ușoare, pot apărea uneori agravări în cazul

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

pacienților cirotici, necesitând îngrijire și monitorizare clinică și virologică atente, după oprirea tratamentului. Mulți specialiști atrag atenția asupra întreruperii terapiei la pacienții cu ciroză, pentru care acutizarea post-terapie poate grăbi decompensarea.

Monoterapia pe termen lung cu lamivudină este asociată mutațiilor metionină-valină (M204V) sau metionină-izoleucină (M2041), în primul rând la aminoacidul 204 în secvența tirozină-metionină-aspartat-aspartat (YMDD) a polimerazei ADN HBV, analoge mutațiilor care apar la pacienții infectați cu HIV tratați cu acest medicament. Pe durata unui an de tratament, mutațiile YMDD apar la 15-30% dintre pacienți, frecvența crescând cu fiecare an de terapie, atingând 70% după 5 ani. În final, pacienții cu mutante YMDD prezintă degradarea răspunsurilor clinice, biochimice și histologice; prin urmare, dacă tratamentul este început cu lamivudină în monoterapie, apariția rezistenței la lamivudină, reflectată clinic prin creșterea viremiei serice și a ALT („breakthrough"), este controlată prin adaugarea unui alt medicament antiviral la care variantele YMDD sunt sensibile (de exemplu, adefovir, tenefovir, vezi mai jos).

În prezent, deși lamivudina este sigură și destul de folosită în diferite zone de pe glob, în Statele Unite și în Europa, aceasta a fost eclipsată de alte medicamente antivirale mai puternice (vezi mai jos). Totuși, ca prim agent antiviral oral folosit în tratamentul hepatitei B, lamivudina a oferit dovada conform căreia inhibitorii de polimerază pot avea beneficii virologice, serologice, biochimice și histologice. În plus, lamivudina s-a dovedit eficientă în tratarea pacienților cu hepatită B decompresată (la care IFN este contraindicat), pentru care decompensarea poate fi reversibilă. Mai mult de atât, pentru pacienții cu ciroză sau fibroză avansată, lamivudina s-a dovedit eficientă în reducerea riscului de progresie spre decompensare hepatică și, uneori, a riscului de HCC.

Întrucât monoterapia cu lamivudină poate avea ca rezultat universal apariția rapidă a variantelor YDMM la persoanele infectate cu HIV, pacienții cu hepatită cronică B trebuie testați pentru anticorpi anti-HIV înainte de începerea terapiei; dacă se identifică infecție cu HIV, monoterapia cu lamivudină în doză de 100 mg/zi este contraindicată. Acești pacienți trebuie tratați atât pentru HIV, cât și pentru HBV cu medicație anti-HIV care include sau este suplimentată cu cel puțin două medicamente active anti-HBV; terapia antiretrovirală extrem de activă (HAART) conține adesea două medicamente cu activitate antivirală împotriva HBV (de exemplu, tenofovir și emtricitabină), dar, dacă lamivudina face parte din regim, doza zilnică va fi de 300 mg. Siguranța lamivudinei în sarcină nu a fost încă determinată; cu toate acestea, medicamentul nu este teratogenic și a fost folosit în siguranță la femeile gravide infectate cu HIV și HBV. Cercetările limitate sugerează că administrarea lamivudinei în ultimele luni de sarcină la femeile cu viremie hepatitică B înaltă ($\geq 10^8$ UI/mL) poate reduce posibilitatea transmiterii perinatale a hepatitei B.

ADEFOVIR DIPIVOXIL La o doză orală zilnică de 10 mg, analogul nucleotidic aciclic adefovir dipivoxil, promedicamentul adefovirului, reduce ADN HBV cu aproximativ 3,5-4 $\log_{10}$ copi/mL și este la fel de eficient în tratarea pacienților care nu au mai primit medicament și a persoanelor care nu răspund la IFN. În hepatita cronică B AgHBe reactivă, s-a dovedit că o cură de 48 de săptămâni cu adefovir dipivoxil determină ameliorarea histologică (și reduce evoluția fibrozei), normalizarea ALT la aproximativ 50% dintre pacienți, seroconversia AgHBe la 12%, eliminarea AgHBe la 23% și supresia ADN HBV până la un nivel nedetectabil la 13-21%, măsurat prin PCR. Asemănător IFN-ului și lamivudinei, adefovir dipivoxilul poate determina un răspuns AgHBe la pacienții cu ALT crescut (de exemplu, la pacienții tratați cu adefovir dipivoxil cu un nivel ALT de 5 ori mai mare decât limita superioară a normalului), seroconversia AgHBe apare în 25% dintre cazuri. Durata răspunsurilor AgHBe induse de adefovir este mare (91% într-un studiu); de aceea, răspunsul AgHBe poate fi considerat punctul de oprire a terapiei cu adefovir, după o perioadă de tratament de consolidare, așa acum s-a văzut mai sus. Deși datele referitoare la impactul terapiei adiționale la un an sunt limitate, rezultatele testelor biochimice, serologice și virologice se îmbunătățesc progresiv, iar terapia este continuată.

În cazul pacienților cu *hepatită cronică B AgHBe-negativă*, o cură de 48 de săptămâni cu 10 mg/zi de adefovir dipivoxil a condus la îmbunătățirea histologică a două treimi dintre cazuri, normalizarea ALT la trei pătrimi și eliminarea ADN HBV la niveluri PCR-nedetectabile pentru o jumătate – două treimi dintre cazuri. Așa cum a fost valabil pentru lamivudină, deoarece răspunsurile AgHBe – un potențial punct de oprire – nu pot fi obținute în acest grup, reactivarea este regula atunci când tratamentul cu adefovir este întrerupt și este necesară terapia pe termen lung, nedefinit. Tratamentul care durează peste 5 ani consolidează câștigul obținut în primul an; după 5 ani de terapie, ameliorarea inflamației hepatice și regresia fibrozei au fost observate la 75% dintre pacienți, ALT fiind normal la 70% și ADN HBV nedetectabil la aproximativ 70%.

Adefovirul conține un element de legătură aciclic flexibil în locul inelului L-nucleozidic al lamivudinei, evitând împiedicarea sterică prin aminoacizi care au suferit mutații. În plus, structura moleculară a adefovirului fosforilat este foarte asemănătoare cu cea a substratului său natural; astfel, mutațiile la adefovir vor afecta și legătura substratului natural, dATP. Ipotetic, acestea sunt motivele pentru care rezistența la adefovir dipivoxil este mult mai puțin probabilă decât cea la lamivudină; nu

s-a înregistrat nicio rezistență pe parcursul unui an de terapie clinică. Totuși, în anii următori, rezistența la adefovir începe să apară [asparagină la treonină la aminoacidul 236 (N236T) și alanină la valină la aminoacidul 181 (A181V/T)], la 2,5% dintre pacienți după 2 ani și la 29% după 5 ani de tratament (la pacienții cu AgHBe-negativ). În cazul pacienților coinfectați cu HBV și HIV, și care au un număr normal de celule CD4+T, adefovir dipivoxilul este eficient în reducerea substanțială a HBV (cu 5 $\log_{10}$ conform unui studiu). Mai mult, adefovir dipivoxilul este eficient în rezistența lamivudinei, YMDD mutant HBV și poate fi utilizat odată cu apariția variantelor induse de lamivudină. Atunci când apare rezistența la lamivudină, adăugarea de adefovir (adică menținerea lamivudinei pentru a împiedica apariția rezistenței la adefovir) este superioară ca eficiență schimbării la adefovir. Aproape invariabil, pacienții cu HBV adefovir-mutant răspund la lamivudină (sau la noii agenți, ca entecavir, vezi mai jos). Când, în trecut, adefovirul a fost evaluat ca terapie pentru infecția cu HIV, au fost necesare doze de 60-120 mg pentru suprimarea HIV, dar la aceste doze medicamentul era nefrotoxic. Chiar la 30 mg/zi, creșterea creatininei la 44 µmol/L (0,5 mg/dL) apare la 10% dintre pacienți; cu toate acestea, asemenea creșteri ale creatininei au fost rareori înregistrare la doza de 10 mg. Nefrotoxicitatea apare rareori înainte de 6-8 luni de terapie. Deși lezarea tubulară renală este un efect secundar rar și deși monitorizarea creatininei este recomandată pe durata tratamentului, indicele terapeutic al adefovir dipivoxilului este ridicat și nefrotoxicitatea la doze mari observată în studiile clinice este reversibilă. Pentru pacienții cu boală renală subiacentă, frecvența administrării de adefovir dipivoxil trebuie redusă la fiecare 48 ore pentru un clearance la creatinină de 20-49 mL/min, la fiecare 72 de ore pentru un clearance la creatinină de 10-19 mL/min, și o dată pe săptămână, după dializă, pentru pacienții dializați. Adefovir dipivoxilul este foarte bine tolerat, iar creșterile ALT pe durata și după oprirea medicamentului sunt similare celor observate și descrise precoce în studiile clinice cu lamivudină. Un avantaj al adefovirului este profilul rezistenței relativ favorabile; cu toate acestea, nu este atât de puternic ca ceilalți agenți orali, nu supresează ADN HBV atât de rapid sau de uniform ca ceilalți, este cel mai puțin probabil dintre toți ceilalți să genereze seroconversia AgHBe, iar 20-50% dintre pacienți nu au prezentat supresia ADN HBV cu 2 $\log_{10}$ („nerespondenți primari"). Din aceste motive, adefovirul a fost înlocuit, la pacienții care nu au mai primit tratament sau rezistenți la lamivudină, cu un analog nucleotidic – tenofovir – mai puternic și care dă rezistență în mai puține cazuri (vezi mai jos).

INTERFERON PEGILAT După ce s-a demonstrat eficacitatea PEG IFN în tratarea hepatitei C (vezi mai jos), acest medicament mult mai convenabil a fost evaluat în tratarea hepatitei cronice B. Administrat o dată pe săptămână, PEG IFN este mult mai eficient decât dacă este administrat mai frecvent; IFN standard și câteva trialuri extinse cu PEG IFN versus analogi nucleozidici orali au fost efectuate pe pacienți cu hepatită cronică B AgHBe reactivi și AgHBe negativi.

În cazul hepatitei cronice B AgHBe reactivă, s-au efectuat două studii extinse, unul cu PEG IFN-α 2b (100 µg săptămânal, timp de 32 de săptămâni, apoi 50 µg săptămânal încă 20 de săptămâni, într-un total de 52 de săptămâni, cu un braț de comparație cu PEG IFN asociat cu lamivudină orală) pe 307 subiecți; în cel de-al doilea studiu s-a utilizat PEG IFN-α 2a (180 µg săptămânal, 48 de săptămâni), au participat 814 subiecți de origine asiatică, trei pătrimi dintre ei cu ALT ≥ 2 x limita superioară a normalului, cu brațe de comparație cu lamivudină în monoterapie și PEG IFN plus lamivudină. La terminarea tratamentului (48-52 de săptămâni) cu monoterapie PEG IFN, eliminarea AgHBe a apărut la aproximativ 30%, seroconversia AgHBe fiind de 22-27%, ADN HBV nedetectabil (< 400 copii/mL prin PCR) în 10-25%, ALT normal în 34-39% și o reducere medie a ADN HBV de 2 $\log_{10}$ copii/mL (PEG IFN-α 2b) la 4,5 $\log_{10}$ copii/mL (PEG IFN-α 2a). La șase luni după încheierea monoterapiei din aceste studii, eliminarea AgHBe a fost prezentă la aproximativ 35%, ADN HBV nedetectabil de 7-14%, ALT normal la 32-41% și reducerea medie a ADN HBV de 2-2,4 $\log_{10}$ copii/mL. Deși combinația PEG IFN și lamivudină a fost superioară la finalul terapiei, într-unul sau mai multe rezultate serologice, virologice sau biochimice, nici brațul cu combinație (în ambele studii) și nici cel cu monoterapie cu lamivudină (PEG IFN-α 2a) nu au demonstrat niciun beneficiu comparativ cu brațul cu monoterapie PEG IFN timp de 6 luni după tratament. Mai mult, seroconversia AgHBs a apărut la 3-7% dintre pacienții care au primit PEG IFN (cu sau fără lamivudină); unele dintre aceste seroconversii au fost identificate la sfârșitul terapiei, însă multe în perioada de urmărire, după tratament. Posibilitatea de pierdere a AgHBe la pacienții cu AgHBe reactivi, tratați cu PEG IFN, este asociată cu genotipul HBV A > B > C > D (observat pentru PEG IFN-α 2b și nu pentru α-2a).

Pe baza acestor rezultate, anumiți experți au concluzionat că monoterapia PEG IFN trebuie să fie tratamentul de elecție în cazul hepatitei cronice B AgHBe reactive; cu toate acestea, concluzia a fost combătută. Deși un tratament complet de un an cu PEG IFN determină o frecvență mai mare a răspunsului susținut (6 luni de la tratament) față de cel obținut prin terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici orali, comparația este dificilă deoarece agenții orali nu au fost întrerupți după un an de tratament. În schimb, administrată p.o. și fără efecte secundare, terapia cu agenți orali este extinsă nelimitat sau până la apariția răspunsului AgHBe. Rata răspunsurilor AgHBe după doi ani de terapie cu analogi nucleozidici

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

este cel puțin la fel de mare, dacă nu mai mare, ca cea obținută cu PEG IFN după un an; ceea ce favorizează agenții orali este absența injecțiilor și a efectelor secundare greu de tolerat, precum și costurile medicale directe și indirecte. Asocierea răspunsurilor AgHBs cu terapia cu PEG IFN apare la un număr atât de mic de pacienți, încât tratarea tuturor cu PEG IFN pentru câștigul minor al răspunsurilor AgHBs în timpul sau imediat după tratament la atât de puțini pacienți este discutabilă. Mai mult, răspunsurile AgHBs apar în aceeași proporție la pacienții tratați cu analogi nucleozidici/nucleotidici de generație mai veche în câțiva ani după terapie, iar cu analogii nucleozidici mai noi și mai puternici, frecvența pierderii AgHBs în primul an de tratament este egală cu PEG IFN și depășită după 2 ani (vezi mai jos). Bineînțeles, rezistența nu reprezintă o problemă pe durata terapiei cu PEG IFN, dar riscul rezistenței este mai mic cu noii agenți (≤ 1% până la 3-5 ani la pacienții care nu au primit tratament niciodată, la cei tratați cu entecavir și tenofovir). În sfârșit, nivelul de inhibare ADN HBV care poate fi obținut cu noii agenți, și chiar cu lamivudină, îl depășește pe cel obținut cu PEG IFN, în unele cazuri cu mai multe ordine de mărime.

În hepatita cronică B AgHBe negativă, un studiu cu PEG IFN-α 2a (180 μg săptămânal, timp de 48 de săptămâni, versus brațe de comparație cu lamivudină în monoterapie și tratament combinat) la care au participat 564 de pacienți a demonstrat faptul că monoterapia cu PEG IFN a avut ca rezultat final eliminarea ADN HBV cu o medie de 4,1 $\log_{10}$ copii/mL, ADN HBV nedetectabil (< 400 copii/mL cu PCR) la 63%, ALT normal în 38% și eliminarea AgHBs cu 4%. Deși lamivudina singură și combinația lamivudină-PEG IFN au fost ambele superioare PEG IFN la sfârșitul terapiei, nu s-a observat niciun beneficiu al monoterapiei cu lamivudină sau al terapiei combinate față de PEG IFN la 6 luni după tratament – supresia ADN HBV cu o medie de 2,3 $\log_{10}$ copii/mL, ADN HBV nedetectabil la 19% și ALT normal la 59%. În cazul subiecților implicați în acest trial, monitorizați până la 5 ani, din două treimi tratați inițial cu PEG IFN, 17% au menținut supresia ADN HBV la < 400 copii/mL, însă ALT a rămas normală doar la 22%; eliminarea AgHBs a crescut gradual la 12%. Pentru jumătatea tratată inițial cu lamivudină singură, ADN HBV a stagnat la < 400 copii/mL la 7% și ALT normal la 16%; până în anul 5, 3,5% au eliminat AgHBs. La fel ca în cazul terapiei cu IFN standard la pacienții cu AgHBe negativ, mult timp după tratamentul PEG IFN, deși un număr mic și-au păstrat răspunsurile, proporția celor care au avut beneficii a fost foarte mică, ridicând întrebări legate de valoarea relativă a perioadei finite a PEG IFN versus tratamentul de lungă durată cu un analog nucleozidic oral puternic, cu rezistență redusă.

ENTECAVIR Entecavirul, un inhibitor oral de polimerază analog guanozin ciclopentil, pare a fi cel mai puternic agent antiviral HBV, fiind la fel de bine tolerat ca lamivudina. Într-un studiu clinic efectuat pe 709 pacienți AgHBe-reactivi, entecavirul oral în doză de 0,5 mg/zi a fost comparat cu lamivudina în doză de 100 mg/zi. După 48 de săptămâni, entecavirul a fost superior lamivudinei din punct de vedere al eliminării ADN HBV, și anume 6,9 versus 5,5 $\log_{10}$ copii/mL, cu ADN HBV nedetectabil (< 300 copii/mL prin PCR) 67% versus 36%, ameliorare histologică (≥ 2 puncte ameliorare a necroinflamației în scorul HAI) 72% versus 62%, și ALT normal (68% versus 60%). Cele două tratamente au fost imposibil de diferențiat în procente în ceea ce privește eliminarea de AgHBe (22% versus 20%) și seroconversia (21% versus 18%). Pentru pacienții tratați cu entecavir timp de 96 de săptămâni, ADN HBV a devenit nedetectabil la 80% dintre pacienți (versus 39% pentru lamivudină) și seroconversia AgHBe a apărut la 31%; rata seroconversiei după 3 ani de tratament cu entecavir în această cohortă a fost 39%. În mod similar, într-un test clinic realizat pe 638 de pacienți cu AgHBe-negativ, în săptămâna 48, entecavirul oral în doză de 0,5 mg/zi s-a dovedit superior lamivudinei în doză de 100 mg/zi din punct de vedere al eliminării ADN HBV, și anume 5,0 versus 4,5 $\log_{10}$ copii/mL, cu ADN HBV nedetectabil, 90% versus 72%, ameliorare histologică 78% versus 71%. Nu s-au întâlnit mutații ale rezistenței la pacienții netratați anterior și la cei tratați cu entecavir pe o perioadă de 96 de săptămâni, iar într-un grup de subiecți tratați pe o perioadă de 5 ani, rezistența a apărut la 1,2%. Bariera înaltă la rezistență asociată cu potența crescută fac din entecavir un medicament de primă linie în tratamentul hepatitei cronice B.

Entecavirul este eficient și în tratarea infecției HBV rezistentă la lamivudină. Într-un test efectuat pe 286 de pacienți rezistenți la lamivudină, entecavirul în doză de 1 mg/zi a fost superior lamivudinei, după 48 de săptămâni de tratament: eliminarea ADN HBV 5,1 versus 0,48 $\log_{10}$ copii/mL, ADN HBV nedetectabil 72% versus 19%, ALT normal 61% versus 15%, eliminarea AgHBe 10% versus 3% și seroconversia AgHBe 8% versus 3%. În cazul acestor pacienți, rezistența la entecavir a apărut la 7% în 48 de săptămâni. Deși rezistența la entecavir necesită mutație YDMM și o a doua mutație într-o altă locație (de exemplu, T184A, S202G/I sau M250V), rezistența la entecavir în caz de hepatită cronică B lamivudino-rezistentă crește progresiv la 43% în 4 ani; în consecință, entecavirul nu este o alegere atât de atractivă ca adefovirul sau tenofovirul în cazul pacienților cu hepatită cronică B lamivudino-rezistentă.

În trialurile clinice cu pacienți AgHBe reactivi, după doi ani de terapie cu entecavir, seroconversia AgHBs a fost observată la 5% (≤ 2% în primul an). În plus, în timpul tratamentului și post-tratament, creșterile episodice

ale ALT sunt destul de neobișnuite și relativ moderate la pacienții tratați cu entecavir. În studiile clinice, entecavirul s-a dovedit extrem de sigur; dozele trebuie reduse la pacienții cu clearance scăzut la creatinină. Entecavirul are un efect antiviral scăzut împotriva HIV și nu poate fi folosit singur pentru tratarea infecției HBV la persoanele infectate atât cu HIV, cât și cu HBV.

TELBIVUDINĂ Telbivudina, un analog al citozinei, pare să fie similar ca eficacitate entecavirului; totuși, este mai puțin eficace în supresarea ADN HBV (o reducere medie ușor mai profundă – 6,4 $\log_{10}$ în boala AgHBe-reactivă și o reducere similară – 5,2 $\log_{10}$ – în boala AgHBe-negativă). În studiile realizate, telbivudina administrată oral într-o doză de 600 mg a redus ADN HBV la < 300 de copii/mL la 60% dintre pacienții AgHBe pozitivi și la 88% dintre pacienții AgHBe-negativi, a normalizat ALT la 77% dintre cei AgHBe-pozitivi și la 74% dintre cei AgHBe-negativi, și a ameliorat histologia în 65% dintre cei AgHBe-pozitivi și 67% dintre cei AgHBe-negativi. Deși rezistența la telbivudină (mutații M204I, nu M204V) a fost mai puțin frecventă decât rezistența la lamivudină după primul an, mutațiile au apărut în proporție de 22% după doi ani de tratament. Bine tolerată în general, telbivudina a fost asociată cu o frecvență redusă a creșterii asimptomatice a creatinkinazei și cu frecvența foarte redusă a neuropatiei periferice; frecvența administrării trebuie redusă la pacienții cu clearance la creatinină modificat. În pofida eficacității sale excelente, profilul de rezistență inferior al telbivudinei a limitat folosirea acesteia; telbivudina nu este recomandată ca tratament de primă linie și nu este recomandată pe scară largă.

TENOFOVIR Fumaratul de tenofovir disoproxil, un analog nucleotidic aciclic și un antiretroviral puternic folosit în tratamentul infecției cu HIV, este asemănător adefovirului, dar mai puternic în supresarea ADN HBV și inducția răspunsurilor AgHBe; este extrem de activ împotriva HBV tipul sălbatic și cel rezistent la lamivudină, și activ la pacienții al căror răspuns la adefovir este scăzut și/sau limitat. Administrat într-o doză unică orală de 300 mg timp de 48 de săptămâni, tenofivirul supresează ADN HBV cu 6,2 $\log_{10}$ [la niveluri nedetectabile (< 400 copii/mL) în 76%] la pacienții AgHBe pozitivi și 4,6 $\log_{10}$ (la nivel nedetectabil în 93%) la cei AgHBe negativi, ameliorează histologia la 74% dintre pacienții AgHBe pozitivi și 72% la cei AgHBe negativi. În cazul pacienților AgHBe pozitivi, seroconversia AgHBe apare la 21% la sfârșitul primului an și 27% la sfârșitul celui de-al doilea an de tratament cu tenofovir; eliminarea AgHBs a apărut la 3% dintre pacienți la sfârșitul primului an și la 6% la sfârșitul celui de-al doilea an de tratament. Siguranța (toxicitate renală neglijabilă și scădere ușoară a densității osoase) și profilul rezistenței (neînregistrată pe durata a 3 ani) tenefovirului sunt, de asemenea, favorabile; de aceea, tenofovirul a înlocuit adefovirul atât în tratamentul de elecție pentru hepatita cronică B, cât și adăugat în terapia pentru hepatita cronică B lamivudino-rezistentă. Frecvența administrării de tenofivir trebuie redusă la pacienții cu clearance la creatinină modificat.

O comparație între cele șase terapii antivirale utilizate în prezent apare în **Tabelul 40-3**; efectele lor în supresarea ADN HBV sunt redate în **Fig. 40-1**.

TRATAMENT COMBINAT Deși combinația lamivudină și PEF IFN reduce ADN HBV mai mult decât oricare dintre medicamente administrat singur (cu probabilitate mai mică de rezistență la lamivudină), folosită timp de un an nu este mai eficientă decât un an de PEG IFN în obținerea răspunsurilor susținute. În prezent, combinațiile de agenți orali nucleozidici/nucleotidici nu au determinat o îmbunătățire a eficacității virologice, serologice sau biochimice prin comparație cu cea obținută cu cel mai puternic medicament din combinație administrat individual. Pe de altă parte, agenții combinați care nu dau rezistență încrucișată (de exemplu, lamivudină și adefovir sau tenofivir) au capacitatea de a reduce riscul sau chiar de a preveni în totalitate apariția rezistenței la medicament. Pe viitor, paradigma tratamentului se poate schimba de la abordarea curentă a monoterapiei secvențiale la terapia combinată preferată, deși conceperea și efectuarea de trialuri clinice care demonstrează superioritatea eficacității și a profilului rezistenței terapiei combinate față de monoterapia cu entecavir sau tenefovir vor fi extrem de dificile.

AGENȚI ANTIVIRALI ȘI STRATEGII NOI Pe lângă cele șapte medicamente antivirale aprobate pentru hepatita B, emtricitabina, un analog citozinic fluorurat, foarte asemănătoare lamivudinei din punct de vedere al structurii, eficacității și rezistenței, nu oferă niciun avantaj față de lamivudină. Combinația de emtricitabină și tenofivir este aprobată pentru tratarea infecției cu HIV și este o terapie combinată atractivă pentru hepatita B; cu toate acestea, nici emtricitabina, nici combinația nu sunt încă aprobate pentru tratamentul hepatitei B. Câțiva agenți antivirali, promițători inițial, au fost abandonați din cauza toxicității (de exemplu, clevudina, care a fost asociată cu miopatie pe durata evoluției clinice). Întrucât antiviralele cu acțiune directă au avut succes în controlul hepatiei cronice B, abordările mai neconvenționale (de exemplu, manipularea imunologică sau genetică) nu par a fi competitive. În final, preocuparea inițială pentru dezvoltarea unei terapii antivirale împotriva hepatitei B a fost fixată pe monoterapie; rămâne de stabilit dacă regimurile combinate vor avea eficiență mai mare sau sinergică.

RECOMANDĂRI DE TRATAMENT Câteva societăți medicale și grupuri de medici specialiști au elaborat recomandări de tratament pentru pacienții cu hepatită cronică B; cele mai importante și actualizate (și fără orice sprijin financiar din partea companiilor farmaceutice)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 40-3

COMPARAREA TRATAMENTULUI CU INTERFERON PEGILAT (PEG IFN), LAMIVUDINĂ, ADEFOVIR, ENTECAVIR, TELBIVUDINĂ ŞI TENOFOVIR ÎN HEPATITA CRONICĂ B[a]

CARACTERISTICĂ	PEG IFN[b]	LAMIVUDINĂ	ADEVOFIR	ENTECAVIR	TELBIVUDINĂ	TENOFOVIR
Cale de administrare	Injecţie subcutanat	Orală	Orală	Orală	Orală	Orală
Durata terapiei[c]	48-52 săpt.	≥ 52 săpt.	≥ 48 săpt.	≥ 48 săpt.	≥ 52 săpt.	≥ 49 săpt.
Tolerabilitate	Slab tolerat	Bine tolerat	Bine tolerat; se recomandă monitorizarea creatininei	Bine tolerat	Bine tolerat	Bine tolerat; se recomandă monitorizarea creatininei
Seroconversia AgHBe						
un an Rx	18-20%	16-21%	12%	21%	22%	21%
> un an Rx	NA	până la 50% - 5 ani	43% - 3 ani[d]	31% - 2 ani 39% - 3 ani	30% - 2 ani	27% - 2 ani
Reducere ADN HBV $\log_{10}$ (medie copii/mL)						
AgHBe-reactiv	4,5	5,5	Medie 3,5-5	6,9	6,4	6,2
AgHBe-negativ	4,1	4,4-4,7	Medie 3,5-3,9	5,0	5,2	4,6
ADN HBV PCR negativ (< 300-400 copii/mL; < 1 000 copii/mL pentru adefovir) la sfârşitul primului an						
AgHBe-reactiv	10-15%	36-44%	13-21%	67% (91% - 4 ani)	60%	76%
AgHBe-negativ	63%	60-73%	48-77%	90%	88%	93%
Normalizarea ALT la sfârşitul primului an						
AgHBe-reactiv	39%	41-75%	48-61%	68%	77%	68%
AgHBe-negativ	34-38%	62-79%	48-77%	78%	74%	76%
Eliminarea AgHBs în primul an	3-4%	≥ 1	0%	2%	< 1%	3%
în al doilea an	12% după 5 ani un an de Rx	Fără date	5% la 5 ani	5%	Fără date	6%
Ameliorare histologică (reducere ≥ 2 puncte în HAI) în primul an de tratament						
AgHBe-reactiv	38% după 6 luni	49%-62%	53-68%	72%	65%	74%
AgHBe-negativ	48% după 6 luni	61-66%	64%	70%	67%	72%
Rezistenţa virală	Nu	15-30% - un an 70% - 5 ani	Nu - un an 29% la 5 ani	≤ 1% - un an[e] 1,2% -5 ani[e]	Până la 5% - un an 22% - 1an	0% - un an 0% - 3 ani
Costuri (dolari americani) pentru un an	Aproximativ 18 000	Aproximativ 2 500	Aproximativ 6 500	Aproximativ 8 700[f]	Aproximativ 6 000	Aproximativ 6 000

[a] În general, aceste comparaţii se bazează pe datele furnizate de testarea fiecărui medicament în mod individual versus placebo din testele clinice; deoarece, cu rare excepţii, aceste comparaţii nu se bazează pe testarea directă a medicamentelor, avantajele şi dezavantajele relative trebuie interpretate cu atenţie.

[b] Deşi interferonul α standard administrat zilnic sau de trei ori pe săptămână este aprobat ca terapie pentru hepatita cronică B, acesta este înlocuit de PEG IFN, administrat o dată pe săptămână şi mult mai eficient. Interferonul standard nu prezintă avantaje faţă de PEG IFN.

[c] Durata tratamentului în teste clinice; utilizarea în practica medicală clinică variază.

[d] Din cauza unei erori de randomizare generată de computer, care a dus la alocare greşită a medicamentului versus placebo în al doilea an de tratament clinic, frecvenţa seroconversiei AgHBe în primul an este estimată (analiza Kaplan-Meier) pe baza rezultatele în cadrul unui mic subgrup la care adefovirul a fost administrat corect.

[e] 7% pe durata unui an de terapie (43% în anul 4) în cazul pacienţilor rezistenţi la lamivudină.

[f] 17 400 $ pentru pacienţii refractari la lamivudină.

Abrevieri: ALT, alanin aminotransferază; HAI, indicele activităţii histologice; AgHBe- antigen e hepatitic B; AgHBs, antigen de suprafaţa hepatitic B, HBV, virusul hepatitei A; NA, neaplicabil; PEG IFN, interferon pegilat; PCR, reacţie de polimerizare în lanţ; Rx, tratament.

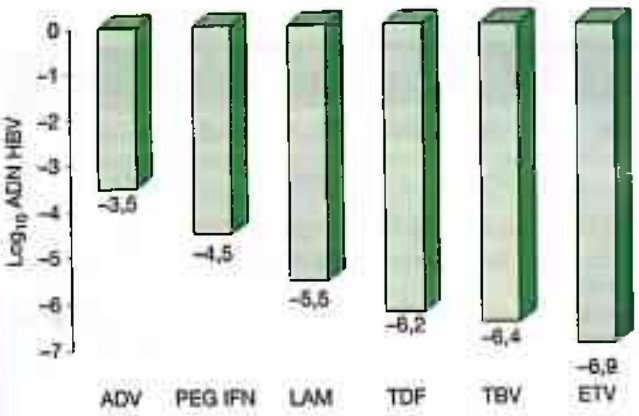


FIGURA 40-1

Potența relativă a medicamentelor antivirale pentru hepatita B, reflectată prin reducerea medie log_{10} a ADN HBV în hepatita cronică B cu AgHBe pozitiv. Aceste date provin din rapoarte individuale ale studiilor randomizate controlate, care reprezintă baza pentru aprobarea acestor medicamente. În majoritatea situațiilor, aceste date nu reprezintă comparații directe între medicamente, deoarece studiile populaționale au fost diferite, variabilele legate de pacient nu au fost uniforme, iar sensibilitatea și variabilitatea dinamică a testelor ADN HBV utilizate în studii au variat, de asemenea. ADV, adefovir dipivoxil; PEG IFN interferon pegilat α-2a; LAM lamivudină; TDF, fumarat de tenofivir disoproxil; TBV, telbivudină, ETV, entecavir.

sunt American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) și European Association for the Study of Liver Diseases (EASL). Deși recomandările diferă puțin, a fost stabilit un consens asupra punctelor importante (**Tabelul 40-4**). Nu se recomandă niciun tratament pentru purtătorii de hepatită B „nereplicativă" inactivă (AgHBe nedetectabil cu ALT normal și ADN HBV ≤ 103 IU/mL documentat seriat în timp). În cazul pacienților cu AgHBe detectabil și nivel al ADN HBV > 2 x 10^4 UI/mL, AASLD recomandă tratament nivel ALT peste 2 x limita superioară a normalului. (EASL recomandă tratament la pacienții AgHBe pozitivi cu nivel al ADN HBV > 2 x 10^3 UI/mLși ALT peste limita superioară a normalului). Pentru pacienții AgHBe pozitivi cu ALT ≤ 2 x limita superioară a normalului, la care nu este probabil un răspuns susținut și care ar necesita o terapie de lungă durată, nu se recomandă terapia antivirală. Acest pattern este comun în primele decenii de viață ale pacienților asiatici infectați la naștere; chiar în acest grup, terapia trebuie luată în calcul pentru cei cu vârsta > 40 de ani, ALT persistent peste 2 x limita superioară a normalului și/sau antecedente heredocolaterale de carcinom hepatocelular, în special dacă biopsia ficatului indică o activitate necroinflamatorie sau fibroză moderată până la severă. În acest grup, atunci când ALT crește mai târziu în evoluție, trebuie instituită terapia antivirală. Pentru pacienții cu hepatită cronică B AgHBe-negativi, ALT > 2 x limita superioară a normalului (peste limita superioară a normalului conform EASL) și ADN HBV > 2 x 10^3 UI/mL, se recomandă terapia antivirală. Dacă ADN HBV este > 2 x 10^3 UI/mL și ALT este 1 la > 2 x limita superioară a normalului, trebuie luată în considerare biopsia hepatică pentru sprijinirea deciziei de tratare dacă este prezentă o leziune hepatică gravă (tratamentul la acest subgrup se face conform recomandărilor EASL, dat fiind ALT crescut).

Pentru pacienții cu ciroză compensată, întrucât s-a dovedit că terapia antivirală încetinește evoluția clinică, tratamentul este recomandat indiferent de statusul AgHBe și ALT atâta timp cât ADN HBV este detectabil la > 2 x 10^3 UI/mL (detectabil la orice nivel, conform EASL); se recomandă monitorizarea fără terapie pentru pacienții cu ADN HBV < 2 x 10^3 UI/mL, exceptând cazul în care ALT este crescut. La pacienții cu ciroză decompensată, tratamentul este recomandat indiferent de statusul serologic și biochimic, atâta timp cât ADN HBV este detectabil. Pacienții cu ciroză decompensată trebuie evaluați drept candidați la transplantul de ficat.

Dintre cele șapte medicamente disponibile împotriva hepatitei B, PEG IFN a înlocuit IFN standard, entecavirul a înlocuit lamivudina, iar tenofivirul a înlocuit adefovirul. PEG IFN, entecavirul sau tenefovirul sunt recomandate ca terapie de primă linie (Tabelul 40-3). PEG IFN impune terapie cu durată determinată, obținând cea mai mare rată de răspunsuri AgHBe după un an de tratament și nu presupune mutații virale, însă se administrează injectabil subcutanat, fiind astfel neconfortabil și prost tolerat. Agenții analogi nucleozidici orali impun tratament pe termen lung la majoritatea pacienților, iar atunci când sunt folosite în monoterapie, lamivudina și telbivudina stimulează apariția mutațiilor virale, adefovirul mai puțin, iar entecavirul (excepție pacienților tratați cu lamivudină) și tenefovirul foarte rar. Agenții orali sunt foarte bine tolerați, îmbunătățesc histologia la 50-90% dintre pacienți, supresează ADN HBV mai mult decât PEG IFN și sunt eficienți chiar în cazul pacienților care nu răspund la terapia pe bază de IFN. Deși agenții orali au o probabilitate mai mică de a determina răspunsuri AgHBe în primul an de terapie comparativ cu PEG IFN, tratamentul cu agenți orali se prelungește mai mult de un an și, la sfârșitul celui de-al doilea an, determină răspunsuri AgHBe (și chiar AgHBs) comparabile ca frecvență cu cele obținute după un an de PEG IFN (și fără efectele secundare asociate) (**Tabelul 40-5**). Deși adefovirul și tenofivirul sunt sigure, se recomandă monitorizarea nivelului de creatinină. Experiența substanțială cu lamivudină pe durata sarcinii (vezi mai sus) nu a identificat efecte teratogene. Deși interferonul nu pare să producă anomalii congenitale, acesta are proprietăți antiproliferative și este contraindicat în sarcină. Adefovirul administrat în sarcină nu a fost asociat cu malformații congenitale; totuși, riscul de avort spontan este crescut. Nu au fost publicate date

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 40-4

RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE B[a]

STATUSUL AgHBe	CLINIC	ADN HBV (UI/ML)	ALT	RECOMANDĂRI
AgHBe-reactiv	[b]	>2 × 10^4	≤2 × ULN[c]	Fără tratament; monitorizare. La pacienţii > 40 de ani, cu antecedente heredocolaterale de carcinom hepatocelular şi/sau ALT persistent, biopsia hepatică poate fi utilă în luarea deciziei de tratament
	Hepatită cronică	>2 × 10^4[d]	>2 × ULN[d]	Tratament[e]
	Ciroză compensată	>2 × 10^3	< sau > ULN	Tratament[e] cu agenţi orali, nu PEF IFN
		<2 × 10^3	>ULN	Se ia în considerare tratamentul[f]
	Ciroză decompensată	Detectabil	< sau > ULN	Tratament[e] cu agenţi orali[g], nu PEG IFN; transplant de ficat.
		Nedetectabil	< sau > ULN	Observaţie; transplant de ficat
AgHBe-negativ	[b]	≤2 × 10^3	≤ULN	Purtător inactiv; tratamentul nu este necesar
	Hepatită cronică	>10^3	1->2 × ULN[d]	Se ia în considerare biopsia hepatică; tratament[h] dacă biopsia indică inflamaţie moderată-severă sau fibroză
	Hepatită cronică	>10^4	>2 × ULN[d]	Tratament[h,i]
	Ciroză compensată	>2 × 10^3	< sau > ULN	Tratament[e] cu agenţi orali, nu PEG IFN
		<2 × 10^3	>ULN	Se ia în considerare tratamentul[f]
	Ciroză decompensată	Detectabil	< sau > ULN	Tratament[h] cu agenţi orali[g], nu PEG IFN; transplant de ficat
		Nedetectabil	< sau > ULN	Observaţie; transplant de ficat.

[a] Pe baza recomandărilor practice date de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Cu excepţia celor indicate în notele de subsol, aceste recomandări sunt similare celor date de European Association for the Study of the Liver (EASL).

[b] Boala hepatică tinde să fie uşoară sau inactivă clinic; cei mai mulţi pacienţi nu vor fi supuşi biopsiei hepatice.

[c] Acest model este comun în primele decade de viaţă ale pacienţilor asiatici infectaţi la naştere.

[d] Conform recomandărilor EASL, se aplică tratament dacă ADN HBV este > 2 x 10^3 UI/mL şi ALT > ULN.

[e] Unul dintre medicamentele orale puternice, cu un prag înalt de rezistenţă (entecavir sau tenefovir), sau PEG IFN pot fi folosite ca primă linie de tratament (vezi textul). Aceşti agenţi orali, dar nu PEG IFN, trebuie utilizaţi pentru pacienţii intoleranţi/refractari la interferon şi imunocompromişi. PEG IFN se administrează săptămânal prin injecţie subcutanată, timp de un an; agenţii orali sunt administraţi zilnic, cel puţin un an, şi continuaţi pe perioadă nedeterminată sau până la 6 luni de la seroconversia AgHBe.

[f] În conformitate cu recomandările EASL, pacienţii cu ciroză compensată şi ADN HBV detectabil la orice nivel, chiar cu ALT normal, sunt candidaţi pentru tratament. Majoritatea experţilor recomandă tratament pe o perioadă nedeterminată, chiar în cazurile AgHBe-pozitive, după seroconversia AgHBe.

[g] Deoarece apariţia rezistenţei poate duce la pierderea beneficiului antiviral şi deteriorarea ulterioară a cirozei decompensate, se recomandă un regim cu rezistenţă scăzută – monoterapie cu entecavir sau tenofivir sau terapia combinată cu lamivudină, mai predispusă la rezistenţă (sau telbivudină) plus adefovir. Tratamentul trebuie instituit urgent.

[h] Întrucât seroconversia AgHBe nu este o opţiune, scopul terapiei este de a supresa ADN HBV şi a menţine un nivel normal de ALT. PEG IFN este administrat prin injecţie subcutanată săptămânal, un an; se recomandă precauţie, bazându-se pe un interval de 6 luni posttratament pentru a defini un răspuns susţinut, deoarece majoritatea acestor răspunsuri se pierd ulterior. Medicamentele orale entecavir sau tenofovir se administrează zilnic, de obicei pe perioadă nedefinită sau, cum se întâmplă foarte rar, până când răspunsurile virologice şi biochimice sunt însoţite de seroconversia AgHBs.

[i] Pentru pacienţii în vârstă sau cei cu fibroză avansată, se ia în considerare scăderea pragului ADN HBV la > 2 x 10^3 UI/mL.

Abrevieri: ALT, alanin aminotransferază; AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; EASL, European Association for the Study of the Liver; AgHBe, antigen e hepatitic B; AgHBs, antigen de suprafaţă hepatitic B; HBV, virusul hepatitei B; PEG IFN, interferon pegilat; ULN, limita superioară a normalului.

referitoare la siguranţa entecavirului în timpul sarcinii. Datele suficiente obţinute în urma testelor efectuate pe animale şi cele limitate asupra omului sugerează că telbivudina şi tenefovirul pot fi folosite în siguranţă pe durata sarcinii. În general, exceptând lamivudina şi până când vor fi disponibile alte date, ceilalţi agenţi antivirali pentru tratamentul hepatitei B trebuie evitaţi sau folosiţi cu atenţie sporită pe durata sarcinii.

Aşa cum s-a menţionat mai sus, anumiţi medici preferă să înceapă cu PEG IFN, în timp ce alţi medici şi pacienţii preferă agenţii orali ca primă linie de tratament. În cazul pacienţilor cu ciroză decompensată, apariţia rezistenţei poate determina agravarea bolii şi dispariţia eficacităţii antivirale. Astfel, la acest grup de pacienţi, pragul pe care se bazează terapia cu profil foarte favorabil al rezistenţei (de exemplu, entecavir sau tenofivir) sau terapia

TABEL 40-5

INTERFERON PEGILAT VERSUS AGENȚI ANALOGI NUCLEOZIDICI ORALI PENTRU TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE B

	PEG IFN	ANALOG NUCLEOZIDIC
Administrare	Injecție săptămânală	Zilnic, oral
Tolerabilitate	Slab tolerat, monitorizare intensivă	Bine tolerat, monitorizare limitată
Durata terapiei	48 de săptămâni	≥ un an, nedefinit pentru majoritatea pacienților
Supresie medie maximă a ADN HBV	4,5 $\log_{10}$	6,9 $\log_{10}$
Eficient pentru nivel ridicat al ADN HBV (≥ 10^9 UI/mL)	Nu	Da
Seroconversia AgHBe		
Perioadă: un an de tratament	Aproximativ 30%	Aproximativ 20%
Perioadă: > un an de tratament	Neaplicabil	30% (anul 2)-50% (anul 5)
AgHBe-negativ posttratament supresie ADN HBV	17% @ 5 ani	7% @ 4 ani (lamivudină)
Eliminarea AgHBs		
Perioadă: un an de tratament	3-4%	0-3%
Perioadă: > un an de tratament	Neaplicabil	3-6% @ 2 ani de terapie
După un an de tratament – AgHBe-negativ	12% @ 5 ani	3.5% @ 5 ani
Rezistență antivirală	Nu	Lamivudină: aprox. 30% în anul 1, aprox. 70% în anul 5 Adefovir: 0% în anul 1, aprox. 30% în anul 5 Telbivudină: până la 4% în anul 1, 22% în anul 2 Entecavir: ≤ 1,2% în anul 5 Tenofovir: 0% în anul 3
Utilizare în ciroză, transplant, la pacient imunosupresat	Nu	Da
Costuri, un an de terapie	++++	+ la ++

Abrevieri: AgHBe, antigen e hepatitic B; AgHBs, antigen de suprafață hepatitic B; HBV, virusul hepatitic B; PEG IFN, interferon pegilat; UI/mL, unități internaționale per mililitru.

combinată (de exemplu, lamivudină sau telbivudină cu adefovir) este scăzut. PEG IFN nu trebuie utilizat în cazul pacienților cu ciroză compensată sau decompensată.

La pacienții cu hepatită cronică B în stadiu final care sunt supuși transplantului de ficat, reinfectarea noului ficat este aproape universală în absența terapiei antivirale. Majoritatea pacienților devin purtători viremici cu nivel ridicat cu leziune hepatică minimă. Anterior disponibilității terapiei antivirale, o proporție imprevizibilă a prezentat afectare hepatică legată de hepatită B gravă, uneori hepatită fulminantă, câteodată o recidivă rapidă a hepatitei cronice B severe inițiale (Cap. 38). Totuși, în prezent, prevenirea recidivei hepatitei B după transplantul de ficat se face prin *combinarea* globulinei imune antihepatită B cu unul dintre agenții analogi nucleozidici sau nucleotidici (Cap. 46).

Pentru pacienții tratați cu agenți orali cu o rezistență mai mare (lamivudină, telbivudină) sau mai puțin puternici (adefovir), evaluarea răspunsului la 24 de săptămâni (48 de săptămâni cu adefovir) îi poate identifica pe cei cu răspuns necorespunzător și rezistență sporită (adică, prezența viremiei detectabile reziduale). Atunci când se identifică astfel de răspunsuri necorespunzătoare, un al doilea agent fără rezistență încrucișată poate fi adăugat sau agentul inițial poate fi înlocuit cu un medicament mai puternic. Această abordare tip „hartă" s-a dovedit irelevantă prin utilizarea agenților puternici de nouă generație, și anume entecavir și tenofivir. Cu toate acestea, la 24 de săptămâni, dacă ADN HBV depășește 2 x 10^3 UI/mL, se recomandă înlocuirea cu un alt medicament sau adăugarea unui al doilea agent.

Pacienții cu coinfecție HBV-HIV pot prezenta boală hepatică progresivă asociată HBV și, ocazional, agravarea hepatitei B rezultate din refacerea imunologică în urma terapiei antiretrovirale active. Lamivudina nu trebuie folosită niciodată ca monoterapie pentru pacienții cu infecție HBV-HIV, deoarece rezistența HIV apare imediat în cazul ambelor virusuri. Adefovirul a fost folosit cu succes pentru a trata hepatita cronică B la pacienții infectați atât cu HBV, cât și cu HIV, dar nu mai este considerat un agent de primă linie pentru HBV. Entecavirul are o activitate redusă față de HIV și poate genera rezistență la HIV; de aceea, nu se administrează în coinfecția HBV-HIV. Tenofirul și combinația tenofovir și emtricitabina într-o singură tabletă reprezintă terapii aprobate pentru HIV și alegeri excelente în tratarea infecției HBV la pacienții coinfectați HBV-HIV. În general, chiar și la pacienții coinfectați cu HBV-HIV care nu îndeplinesc încă criteriile de tratament pentru infecția cu HIV se recomandă tratarea atât a HBV, cât și a infecției cu HIV.

Pacienții care suferă de hepatită cronică B, tratați cu chimioterapice citotoxice pentru un neoplasm, precum și cei tratați cu imunosupresive, anticitokină sau terapii antitumorale cu factor de necroză, prezintă replicare

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

crescută a HBV crescută și expresia infecției virale la nivelul membranelor hepatocitelor pe durata chimioterapiei, asociate cu supresia imunității celulare. La încetarea chimioterapiei, acești pacienți prezintă risc de reactivare a hepatitei B, adesea gravă și uneori fatală. Această reactivare de rebound reprezintă restaurarea funcției celulelor T citolitice împotriva organului țintă. Tratamentul profilactic cu lamivudină înainte de inițierea chimioterapiei reduce riscul unei astfel de reactivări. Cel mai probabil, agenții antivirali orali mai noi și mai puternici vor acționa la fel și cu un risc mai redus de rezistență la medicația antivirală. Durata optimă a terapiei antivirale după finalizarea chimioterapiei nu este cunoscută, însă se sugerează o cură de 6 luni pentru purtătorii inactivi și o perioadă mai lungă în cazul pacienților cu nivel de bază al ADN HBV > 2×10^3 UI/mL, până la atingerea rezultatelor optime clinice standard (Tabelul 40-4).

HEPATITA CRONICĂ D (HEPATITA DELTA)

Hepatita cronică D (HDV) poate apărea după coinfecția cu HBV, dar nu mai frecvent decât rata de cronicizare a hepatitei acute B. Deși coinfectarea HDV poate spori gravitatea hepatitei acute B, HDV nu crește probabilitatea progresiei spre hepatită cronică B. Atunci când totuși apare suprainfectarea HDV la o persoană deja infectată cronic cu HBV, infecția HDV pe termen lung reprezintă regula, precum și agravarea bolii hepatice, consecința estimată. Cu excepția severității, hepatita cronică B plus D prezintă trăsături clinice și de laborator similare cu cele ale hepatitei cronice B de sine stătătoare. Hepatita cronică progresivă și relativ gravă, cu sau fără ciroză, este o regulă, iar hepatita cronică ușoară este excepția. Uneori, hepatita ușoară sau chiar, rareori, starea de purtător inactiv apare la pacienții cu hepatită cronică B plus D, boala devenind indolentă după mai mulți ani de infecție. O trăsătură serologică particulară a hepatitei cronice D o reprezintă prezența în circulație a anticorpilor antimicrozomali ficat-rinichi(anti-LKM); cu toate acestea, anti-LKM prezenți în hepatita D, anti-LKM3, sunt direcționați împotriva uridin-difosfato-glucuronoziltransferazei și se deosebește de anti-LKM1 identificat la pacienții cu hepatită autoimună și la subgrupul de pacienți cu hepatită cronică C (vezi mai jos). Trăsăturile clinice și de laborator ale HDV cronică sunt descrise în Cap. 38.

TRATAMENT Hepatita cronică D

Managementul nu este bine stabilit. Glucocorticoizii sunt ineficienți și nu se utilizează. Studiile experimentale preliminare asupra IFN-α au sugerat că durata și dozele convenționale reduc nivelul ARN HDV și activitatea aminotransferazei doar tranzitor pe durata tratamentului, dar nu au niciun impact asupra evoluției naturale a bolii. Contrar, doze mari de IFN-α (9 milioane de unități de trei ori pe săptămână), administrate 12 luni, determină pierderea susținută a replicării HDV și ameliorarea clinică la 50% dintre pacienți. Mai mult, impactul benefic al tratamentului persistă pentru 15 ani și pare a fi asociat cu reducerea gradului de necroză și inflamație hepatică, reversia fibrozei avansate (stadiu ameliorat) și eliminarea ARN HDV la unii pacienți. S-a recomandat tratamentul cu doze mari de IFN pe termen lung (cel puțin un an) și, la pacienții care răspund la acest tratament, prelungirea acestuia până la eliminarea ARN HDV și AgHBs. De asemenea, PEG IFN s-a dovedit eficient în tratarea hepatitei cronice D și poate fi un înlocuitor pentru IFN standard. Niciunul dintre agenții antivirali analogi nucleozidici pentru hepatita B nu este eficient în hepatita D. La pacienții în ultimul stadiu de boală hepatică secundară hepatitei cronice D, transplantul de ficat a fost eficient. Dacă hepatita D apare în noul ficat fără expresia hepatitei B (un profil serologic neobișnuit la persoanele imunocompetente, dar comun la pacienții cu transplant), leziunea hepatică este limitată. De fapt, rezultatul transplantului în hepatita cronică D este superior celui din hepatita D; la acești pacienți, se recomandă combinația globulină imună hepatitică B – analog nucleozidic pentru hepatită B (Cap. 46).

HEPATITA CRONICĂ C

Indiferent de modelul epidemiologic de dobândire a virusului hepatitic C (HCV), hepatita cronică urmează hepatitei acute C în 50-70% dintre cazuri; infecția cronică este frecventă chiar și la cei care revin la un nivel normal al aminotransferazelor după hepatita acută C, adăugând un risc de 85% de infecție HCV cronică după hepatita acută C. Până în prezent, au apărut puține indicii pentru a explica diferențele gazdei asociate infecției cronice, când variația unui singur polimorfism nucleotidic (SNP) pe cromozomul 19, IL28B (care codează pentru interferon-λ3), s-a constatat că diferențiază pacienții care răspund la terapia antivirală de cei care nu răspund (vezi mai jos). Aceleași variante corelate cu rezolvarea spontană după o infecție acută: 53% în genotipul C/C, 30% în genotipul C/T și doar 23% în genotipul T/T.

La pacienții cu hepatită cronică C monitorizați pe o perioadă de 20 ani, evoluția spre ciroză apare la aproximativ 20-25%. Acest lucru este valabil chiar și în cazul pacienților cu hepatită cronică clinic relativ ușoară, inclusiv cei asimptomatici, cei care prezintă doar mici creșteri ale nivelului aminostransferazelor și cei cu hepatită cronică ușoară la examenul bioptic. Chiar și în grupul pacienților cu hepatită cronică C compensată, participanți la testele de cercetare clinică (fără complicații ale bolii hepatice cronice și cu funcție de sinteză hepatică normală), prevalența

cirozei poate fi 50%. Majoritatea cazurilor de hepatită C sunt identificate inițial la pacienții asimptomatici care nu au antecedente de hepatită acută C (de exemplu, cei descoperiți la donarea de sânge, la efectuarea analizelor de laborator pentru o asigurare de viață sau a unor teste de laborator de rutină). În multe dintre aceste cazuri, sursa infecției cu HCV nu este determinată, deși o expunerea percutanată de mult uitată, în trecutul îndepărtat, poate fi cauza majorității acestor infecții. Multe dintre aceste infecții au fost dobândite în anii 1960-1970, venind în atenția clinică zeci de ani mai târziu.

Aproximativ o treime dintre pacienții cu hepatită cronică C prezintă niveluri ale aminotransferazelor normale sau aproape de normal; deși 33-50% dintre pacienți prezintă hepatită cronică la biopsie, gradul leziunii hepatice și stadiul fibrozei tind să fie ușoare la majoritatea. În unele cazuri, s-a raportat o leziune hepatică mai severă – rar, ciroză, cel mai probabil rezultatul activității histologice anterioare. La pacienții cu aminotransferaze normale persistente, susținute ≥ 5-10 ani, progresia histologică a fost rară; cu toate acestea, aproximativ ¼ dintre pacienții cu aminotransferaze normale prezintă creșteri ulterioare ale acestora, iar leziunea histologică progresează odată cu reluarea activității biochimice anormale. De aceea se recomandă monitorizarea clinică continuă, chiar și pentru pacienții cu activitate aminotransferazică normală.

În pofida ratei substanțiale de progresie a hepatitei cronice C și a faptului că insuficiența hepatică poate fi cauzată de hepatita cronică C gravă, prognosticul pe termen lung pentru hepatita cronică C este relativ benign în majoritatea cazurilor. Mortalitatea după 10-20 ani în rândul pacienților cu hepatită cronică C posttransfuzională nu diferă de cea a unei populații formată din pacienți transfuzați fără hepatită C. Deși decesul în grupul pacienților cu hepatită este mai degrabă consecința insuficienței hepatice și deși decompensarea hepatică apare la aproximativ 15% dintre pacienți pe durata unui deceniu, majoritatea (circa 60%) rămânând asimptomatici și bine compensați, fără sechele clinice ale bolii hepatice cronice. În general, hepatita cronică C tinde să progreseze foarte lent și insidios (sau deloc) la majoritatea pacienților, în timp ce la ¼ dintre aceștia, hepatita cronică C va evolua la ciroză. Dat fiind faptul că infecția HCV este atât de răspândită și pacienții evoluează inexorabil spre insuficiență hepatică gravă, hepatita C este cea mai frecventă indicație pentru transplantul de ficat (Cap. 46). Prejudecățile legate de raportări pot explica rezultatele mult mai grave, descrise în rândul pacienților din centrele terțiare de îngrijire (evoluție 20 de ani la ≥ 20%), versus rezultate mult mai benigne la pacienții monitorizați de la stadiul inițial de hepatită acută asociată produselor de sânge sau identificați în comunități (evoluție 20 de ani la ≥ 4-7%). Totuși, rămân încă neexplicate variațiile mari raportate ale progresiei spre ciroză, de la 2% pe 17 ani la femeile cu hepatită C dobândită prin imunoglobuline anti-D contaminate la 30% pe ≤ 11 ani la indivizii care au primit imunoglobuline contaminate pe cale intravenoasă.

S-a demonstrat că progresia bolii hepatice la pacienții cu hepatită cronică C este mai probabilă la cei în vârstă, cu durată lungă a infecției, stadiu și grad histologic avansat, genotipul 1, diversitate complexă a cvasispeciilor, fier hepatic crescut, alte tulburări hepatice asociate (boală hepatică indusă de alcool, hepatită cronică B, hemocromatoză, deficiență de α_1 antitripsină și steatohepatită), infecție cu HIV și obezitate. Totuși, dintre aceste variabile, durata infecției pare a fi una dintre cele mai importante, altele reflectând probabil durata bolii într-o oarecare măsură (de exemplu, diversitatea cvasispeciilor, acumularea de fier hepatic). Nicio altă trăsătură epidemiologică sau clinică a hepatitei cronice C (de exemplu, gravitatea hepatitei acute, nivelul activității aminotransferazelor, nivelul ARN HCV, prezența sau absența icterului în hepatita acută) nu este previzibilă. În pofida caracterului relativ benign al hepatitei cronice C la majoritatea pacienților, ciroza posthepatită cronică C a fost asociată cu dezvoltarea tardivă, după câteva decenii, cu HCC; rata anuală de apariție a HCC la pacienții cirotici cu hepatită C este de 1-4%, acesta apărând în principal la pacienți cu infecție HCV de 30 de ani sau mai mult.

Poate cel mai bun indicator de pronostic în hepatita cronică C este histologia hepatică; rata fibrozei hepatice poate fi scăzută, moderată sau rapidă. Pacienții cu necroză și inflamație ușoare, precum și cei cu fibroză limitată, au un prognostic excelent și progresie limitată spre ciroză. Spre deosebire de aceștia, la pacienții cu activitate necroinflamatorie sau fibroză moderată până la severă, inclusiv fibroză septală sau în punte, evoluția spre ciroză are loc după 10-20 ani. Printre pacienții cu ciroză compensată asociată hepatitei C, rata de supraviețuire la 10 ani este de aproape 80%, rata de mortalitatea este 2-6% pe an, rata de decompensare este 4-5% pe an și HCC apare cu o frecvență de 1-4% pe an. Patogeneza leziunii hepatice la pacienții cu hepatită cronică C este descrisă în Cap. 38.

Caracteristicile clinice ale hepatitei cronice C sunt asemănătoare celor descrise la hepatita cronică B. În general, oboseala este cel mai comun simptom, iar icterul – cel mai rar. Complicațiile extrahepatice mediate de complexe imune ale hepatitei cronice C sunt mai puțin comune decât în cazul hepatitei cronice B (în pofida faptului că testele pentru complexele imune sunt adesea pozitive la pacienții cu hepatită cronică C), exceptând crioglobulinemia mixtă esențială (Cap. 38) care este legată de vasculita cutanată și glomerulonefrita membranoproliferativă, precum și bolile limfoproliferative, ca limfomul cu celule B și gamapatia monoclonală cu semnificație nedeterminată. În plus, hepatita cronică C a fost asociată cu complicațiile extrahepatice nelegate de afectarea complexelor imune. Acestea includ sindromul Sjögren, lichenul plan, porfiria cutanată tardivă, diabetul zaharat de tip 2 și sindromul metabolic (inclusiv rezistența la insulină și steatohepatita).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Caracteristicile de laborator ale hepatitei cronice C sunt similare celor din hepatita cronică B, însă nivelul aminotransferazelor tinde să fluctueze mai mult (modelul episodic tipic al activității aminotransferazelor) și să fie mai scăzut, în special la pacienții cu boală prelungită. Un aspect interesant și uneori confuz la pacienții cu hepatită cronică C este prezența autoanticorpilor. Rareori, pacienții cu hepatită autoimună (vezi mai jos) și hiperglobulinemie au teste imunologice fals pozitive pentru anti-HCV. Pe de altă parte, unii pacienți cu hepatită cronică C confirmată serologic prezintă anti-LKM circulanți. Acești anticorpi sunt anti-LKM1, prezenți în cazul pacienților cu hepatita autoimună tip 2 (vezi mai jos), fiind îndreptați spre secvența aminoacid 33 al citocromului P450 IID6. Apariția anti-LKM1 la unii pacienți cu hepatită cronică C poate fi rezultatul omologiei parțiale dintre epitopul recunoscut de anti-KLM1 și două segmente ale poliproteinei HCV. Mai mult, prezența acestui anticorp la unii pacienți cu hepatită cronică C sugerează faptul că autoimunitatea poate juca un rol în patogeneza hepatitei cronice C.

Trăsăturile histopatologice ale hepatitei cronice C, în special cele care o diferențiază de hepatita B, sunt descrise în Cap. 38.

TRATAMENT Hepatita cronică C

Terapia pentru hepatita cronică C a evoluat substanțial în ultimele două decenii, odată cu introducerea IFN-α. Arsenalul terapeutic s-a mărit, incluzând interferonul pegilat (PEG IFN) și ribavirinul, și, mai recent, inhibitorii proteazici telaprevir și boceprevir, utilizați în combinație cu PEG IFN și ribavirin la pacienții cu genotip1.

INTERFERON, INTERFERON PEGILAT ȘI RIBAVIRIN Atunci când a fost aprobat pentru prima dată, IFN-α a fost administrat pe cale subcutanată, de trei ori pe săptămână, 6 luni, obținând un răspuns virologic susținut (SVR) (**Fig. 40-2**) (o reducere a ARN HCV la nivel nedetectabil prin PCR, măsurat la ≥ 6 luni după întreruperea terapiei) sub 10%. Dublarea duratei terapiei – dar nu creșterea dozei sau schimbarea preparatului IFN – a crescut SVR cu circa 20%, iar adăugarea de ribavirin, un nucleoziod guanozinic oral, administrat zilnic, a crescut SVR cu circa 40%. Atunci când este folosit singur, ribavirinul este ineficient și nu reduce nivelurile ARN HCV, dar crește eficacitatea IFN prin reducerea probabilității de recidivă virologică în urma obținerii răspunsului la sfârșitul tratamentului (ETR) (Fig. 40-2) (răspuns măsurat pe durata tratamentului și menținut până la terminarea acestuia). Mecanismele propuse pentru explicarea rolului ribavirinului includ reducerea directă, subtilă, a replicării HCV, inhibarea activității inozin monofosfat dehidrogenazei (și depleția asociată rezervelor de guanozină), modularea imună și sporirea expresiei genei stimulată de interferon. Terapia cu interferon determină activarea căii semnalului de transducție JAK-STAT, care culminează cu elaborarea intracelulară a genelor și a produselor lor proteice, cu proprietăți antivirale. Proteinele hepatitei C inhibă semnalul JAK-STAT în câțiva pași de-a lungul căii, iar interferonul exogen reface expresia genelor stimulate de interferon, precum și efectele lor antivirale.

Tratamentul cu combinația PEG IFN și ribarivin crește capacitatea de răspuns (frecvența SVR) la 55%, >40% în genotipurile 1 și 4, și > 80% în genotipurile 2 și 3. Cu toate acestea, multe lecții despre terapia antivirală în cazul hepatitei cronice C au fost învățate din experiența cu IFN în monoterapia și combinația IFN-ribavirin.Chiar în absența răspunsurilor biochimice și virologice, ameliorarea histologică apare la aproximativ ¾ dintre toți pacienții tratați. În hepatita cronică C, spre deosebire de hepatita cronică B, răspunsurile la terapie nu sunt însoțite de

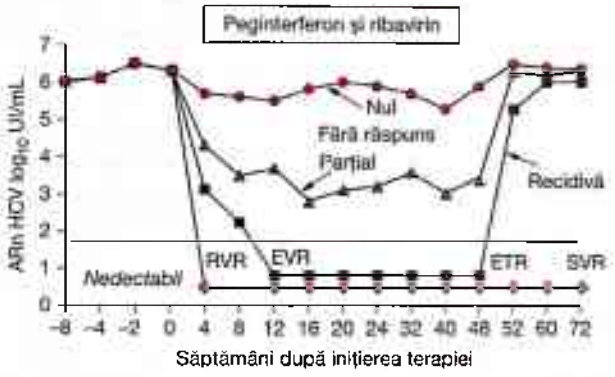


FIGURA 40-2

Răspuns virologic pe parcursul a 48 săptămâni de terapie antivirală la pacienții cu hepatita C, genotipul 1 sau 4 (pentru genotipurile 2 sau 3, tratamentul durează 24 de săptămâni). Persoanele care nu prezintă un răspuns pot fi clasificate ca responderi nuli (reducerea ARN HCV < 2 $\log_{10}$ UI/mL) sau parțiali (reducerea ARN HCV ≥ 2 $\log_{10}$ UI/mL, dar nu supresat la nivel nedetectabil) după săptămâna 24 de terapie. În cazul persoanelor care prezintă un răspuns, ARN HCV poate deveni nedetectabil, așa cum indică testele de amplificare sensibilă, în 4 săptămâni (RVR, răspuns virologic rapid); poate fi redus cu ≥ 2 $\log_{10}$ UI/mL în termen de 12 săptămâni (răspuns virologic timpuriu, EVR; dacă ARN HCV este nedetectabil la 12 săptămâni, termenul este EVR „complet"), sau la sfârșitul terapiei, după 48 de săptămâni (ETR, răspuns de sfârșit de tratament, ETR). În cazul persoanelor cu răspuns, dacă ARN HCV rămâne nedetectabil 24 de săptămâni după ETR, 72 de săptămâni, pacientul are un răspuns virologic susținut (SVR), dar dacă ARN HCV devine din nou detectabil, înseamnă că pacientul prezintă o recidivă. (Reprodus cu acordul dr. Marc. G. Ghany, National Institute of Diabetes and Digestive and Renale Diseases, National Institute of Health și American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 49:1335, 2009.)

creşterile tranzitorii ale aminotransferazei asemănătoare hepatitei acute. În schimb, nivelurile ALT scad brusc în timpul terapiei. Până la 90% dintre răspunsurile virologice sunt obţinute în primele 12 săptămâni de terapie; răspunsurile ulterioare sunt rare. Majoritatea recidivelor apar în primele 12 săptămâni după tratament. Răspunsurile virologice susţinute sunt foarte durabile; ALT normal, histologia îmbunătăţită şi absenţă ARN HCV în ser şi ficat au fost documentate zece ani în urma terapiei de succes, iar „recăderile", la doi ani după răspunsurile susţinute, sunt aproape zero. Astfel, un SVR la terapia antivirală în hepatita cronică C este echivalentul vindecării.

Variabilele care tind să se coreleze cu capacitatea pacientului de a răspunde virologic la terapia cu IFN includ genotipul favorabil (genotipurile 2 şi 3 spre deosebire de genotipurile 1 şi 4), nivelul scăzut al ARN HCV (< 2 milioane de copii/mL, echivalentul a < 800 000 UI/mL, convenţia actuală a cuantificării), hepatită uşoară şi fibroză minimă din punct de vedere histologic, vârsta sub 40 de ani, absenţa obezităţii, precum şi rezistenţă la insulină şi diabetul zaharat tip 2 şi sexul feminin. Pacienţii cu ciroză pot răspunde, dar probabilitatea este mică. La pacienţii trataţi cu combinaţia IFN-ribavirin, cu genotip 1, terapia trebuie să dureze 48 de săptămâni, în timp ce la cei cu genotip 2 şi 3, o cură de 24 de săptămâni este suficientă (deşi durata tratamentului poate fi stabilită pe baza rapidităţii răspunsului sau a cofactorilor asociaţi, vezi mai jos). Rata de răspuns la afro-americani este deosebit de scăzută, din motive care nu sunt înţelese pe deplin. Contribuind potenţial, dar neexplicată în totalitate, capacitatea de reacţie scăzută la acest grup apare în special la cei cu genotip 1, cinetică virală mai lentă în timpul terapiei, imunitatea specifică HCV scăzută şi recent descoperitele diferenţe genetice ale alelelor IL28B, descrise mai jos. Rata de răspuns la pacienţii de origine latină este de asemenea scăzută, în pofida faptului că frecvenţa alelelor favorabile IL28B C este la fel de comună la hispanici şi caucazieni. Mai mult, probabilitatea unui răspuns susţinut este mai mare dacă aderenţa la tratament este crescută (adică dacă pacienţii primesc ≥ 80% din dozele de IFN şi ribavirin şi dacă aceştia continuă tratamentul ≥ 80% din durata anticipată a terapiei). Alte variabile, care se corelează cu capacitatea de răspuns crescută, includ durata scurtă a infectării, diversitate redusă a cvasispeciilor HCV, imunocompetenţa, absenţa steatozei hepatice şi a rezistenţei la insulină şi nivelurile mici de fier hepatic. Nivelurile ridicate de ARN HCV, boala hepatică avansată din punct de vedere histologic şi diversitatea cvasispeciilor mare, toate acţionează împreună cu durata crescută a infectării, care poate fi singura variabila importantă clinic în determinarea răspunsului IFN. Ironic este că pacienţii a căror afecţiune este cel mai puţin probabil să progreseze au posibilitatea *cea mai mare* de a răspunde la interferon şi viceversa.

Modificările genetice ale virusului pot explica diferenţele în capacitatea de răspuns la tratament la anumiţi pacienţi (de exemplu, la pacienţii cu genotip 1b, capacitatea de răspuns la IFN este îmbunătăţită în rândul celor cu mutaţii de substituire a aminoacidului în gena proteinei nestructurale 5a). Aşa cum am discutat mai sus despre recuperarea spontană din hepatita acută C, variantele genei interferonului descoperite recent în studiile de specialitate s-au dovedit a avea un impact substanţial asupra capacităţii de răspuns la terapia antivirală a pacienţilor cu genotip 1. În studiile efectuate asupra pacienţilor trataţi cu PEG IFN şi ribavirin, variantele IL28B SNP care codează pentru IFN-λ3) (un IFN tip 3, ai cărui receptori sunt distribuiţi mai discret decât receptorii pentru IFN-α şi cu un conţinut mai mare în hepatocite) se corelează semnificativ cu capacitatea de răspuns. Pacienţii homozigoţi pentru alelele C în acest locus au cea mai mare probabilitate de dobândire a SVR (aproximativ 80%), homozigoţii pentru alelele T sunt cei cu probabilitatea cea mai mică de a dobândi SVR (aproximativ 25%), iar cei heterozigoţi pentru acest locus (C/T) au o capacitate de răspuns intermediar (SVR în circa 35%). Faptul că C/C este comun la europenii albi şi japonezi, dar rar în cazul afro-americanilor, ajută la înţelegerea diferenţelelor de răspuns ale acestor grupuri populaţionale.

Efectele secundare ale terapiei cu IFN sunt descrise mai sus, în secţiunea destinată tratamentului hepatitei cronice B. Cel mai pronunţat efect secundar al terapiei cu ribavirin este hemoliza; poate fi anticipată o reducere a nivelului hemoglobinei până la 2-3 g sau a hematocritului cu 5-10%. Un număr mic şi impredictibil de pacienţi prezintă hemoliză profundă, care determină anemie simptomatică; de aceea, monitorizarea atentă a numărului de celule sangvine este esenţială, iar ribavirinul nu trebuie administrat pacienţilor cu anemie sau hemoglobinopatii, dar şi în cazul pacienţilor cu boală coronariană sau boală cerebrovasculară, la care anemia poate precipita un eveniment ischemic. Dacă apare anemia simptomatică, este necesară reducerea dozelor de ribavirin sau adăugarea de eritropoietină pentru a creşte nivelul hematiilor; s-a demonstrat că eritropoietina ameliorează calitatea vieţii pacientului, dar nu capacitatea de a obţine SVR. Dacă nu se mai administrează ribavirin pe durata terapiei, rata SVR scade, însă capacitatea de răspuns este menţinută atâta timp cât se continuă administrarea ribavirinului, iar doza totală depăşeşte 60% din cea planificată. Mai mult, ribavirinul, care este eliminat pe cale renală, nu trebuie administrat la pacienţii cu insuficienţă renală; medicamentul este teratogenic, fiind contraindicat în sarcină. De asemenea, se recomandă utilizarea de metode contraceptive în timpul terapiei (din cauza proprietăţilor antiproliferative, şi interferonul este contraindicat în sarcină).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Ribavirinul poate cauza, de asemenea, congestie nazală și toracică, prurit și precipitarea gutei. Terapia combinată IFN-ribavirin este mult mai dificil de tolerat decât IFN în monoterapie. Într-un studiu clinic extins asupra terapiei combinate versus monoterapie, din grupul pacienților care au primit tratament un an, 21% dintre cei care au primit tratament combinat (dar doar 14% din grupul cu monoterapie) au întrerupt tratamentul, în timp ce 26% (dar doar 9% din grupul cu monoterapie) au avut nevoie de reducerea dozelor.

Studiile de cinetică virală au arătat că, în pofida timpului de înjumătățire seric al virionului de 2-3 ore, nivelul HCV s-a menținut prin rata de replicare înaltă, de 10^{12} virioni hepatitici C pe zi. IFN-α blochează producerea sau eliberarea de virioni, cu o eficacitate care crește odată cu mărirea dozei de medicament; mai mult, rata mortalității calculată pentru celulele infectate pe durata terapiei cu IFN este invers proporțională cu încărcătura virală; pacienții cu cea mai rapidă rată de mortalitate a hepatocitelor infectate sunt mai predispuși la obținerea ARN HCV nedetectabil la 3 luni; în practică, incapacitatea de a obține un răspuns virologic timpuriu (EVR), de ≥ 2-$\log_{10}$ reducere a ARN HCV până în săptămâna 12, prezice imposibilitatea unui SVR ulterior. În mod similar, pacienții al căror ARN HCV devine nedetectabil în 4 săptămâni [dobândirea unui răspuns virologic rapid (RVR) au o probabilitate foarte mare de obținere a unui răspuns virologic susținut (Fig. 40-2). Astfel, pentru a obține o eliminare rapidă a virusurilor din ser și ficat, se recomandă *terapia de inducție cu doze mari*. Totuși, în practică, acest tip de terapie pe bază de IFN nu a condus la obținerea unui răspuns mai susținut.

Pentru tratarea hepatitei cronice C, IFN standard a fost înlocuit cu PEG IFN. Acesta are un timp de eliminare de șapte ori mai mare decât IFN standard (adică, un timp de înjumătățire mult mai lung), obținându-se concentrații prelungite care permit o singură administrare pe săptămână (mai degrabă decât de trei ori pe săptămână). În locul dozei maxime de medicament (asociată cu efecte secundare) și a celei minime (absența medicamentului) asociate cu administrarea frecventă de IFN cu efect scurt, administrarea de PEG IFN determină concentrații de medicament mai stabile și mai susținute pe termen lung. Monoterapia cu PEG IFN o dată pe săptămână este de două ori mai eficientă decât monoterapia cu IFN standard, se apropie de eficacitatea combinației IFN standard plus ribarivin și este la fel de bine tolerată ca IFN standard, fără a mai apărea trombocitopenia și leukopenia dificil de tratat.

Sunt două PEG IFN disponibile: PEG IFN α-2b și α-2a. PEG IFN α-2b constă din molecula PEG liniară, 12-kD, legată la IFN α-2b, în timp ce PEG IGN α-2a constă într-o moleculă ramificată mai mare, de 40kD, legată la IFN α-2a; din cauza dimensiunilor mai mari și a volumului mai mic de distribuție extravasculară, PEG IFN α-2a poate fi administrat în doză uniformă independentă de greutate, în timp ce doza de PEG IFN α-2b, care are un volum mult mai mare de distribuție, trebuie să fie în funcție de greutate (**Tabelul 40-6**). În studiul de înregistrare a PEG IFN α-2b plus ribavirin, cea mai bună cură a fost de 48 de săptămâni cu 1,5 μg/kgcorp de PEG IFN o dată pe săptămână plus 800 mg de ribavirin zilnic. O analiză post-hoc a indicat faptul că doza de ribavirin în funcție de greutate ar fi mult mai eficientă decât doza fixă de 800 mg aplicată în studiu [ulterior s-a aprobat o gamă mai largă de doză/greutate (vezi în continuare)]. În primul studiu de înregistrare a PEG IFN α-2a plus ribavirin, cel mai bun tratament a fost de 48 de săptămâni cu 180 μg de PEG IFN plus 1 000 mg (pentru pacienții < 75 kg) la 1 200 mg (pentru pacienții ≥ 75 kg) de ribarivin. Au fost raportate în aceste două studii răspunsuri virologice susținute de 54% și, respectiv,56%. Un alt studiu desfășurat ulterior a indicat că, pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3, perioada de 24 de săptămâni și doza de 800 mg de ribarivin sunt suficiente. În cele trei studii, pentru pacienții din ramura de tratament optim, rata SVR pentru pacienții cu genotip 1 a fost 42-51% și pentru cei cu genotipul 2 și 3, 76-82%. Dintre genotipurile 2 și 3, genotipul 3 este mai refractar, unii specialiști prelungind terapia la 48 de săptămâni în cazul pacienților cu genotipul 3, în special dacă se află în stadiu avansat de fibroză hepatică sau ciroză și/sau ARN HCV crescut.

În studiile de înregistrare inițiale asupra combinației PEG IFN plus ribarivin, ambele tratamente cu PEG IFN au fost comparate cu IFN α-2b standard plus ribarivin. Efectele secundare ale tratamentului pe baza combinației PEG IFN α-2b au fost comparabile cu cele ale IFN standard; cu doate acestea, atunci când combinația PEG IFN α-2b a fost comparată cu IFN α-2b, simptomele asemănătoare gripei și depresia au fost mai puțin frecvente în grupul care a primit combinația PEG IFN. Deși constatarea efectelor secundare a fost diferită în studiile celor două medicamente, atunci când fiecare a fost testat împotriva IFN α-2b plus ribarivin, combinația PEG IFN α-2a plus ribarivin a fost mai bine tolerată.

Într-un studiu direct („IDEAL"), cele două PEG IFN au fost comparabile din punct de vedere al tolerabilității și al eficacității (dobândire SVR) (Fig. 40-3), deși durerea de cap, greața, febra, mialgia, depresia și întreruperea medicamentului din orice motiv au fost mai puțin frecvente în cazul pacienților tratați cu PEG IFN α-2a decât cu doza standard de PEG IFN α-2b. În opoziție, neutropenia și erupțiile curtanate au fost mult mai frecvente la pacienții tratați cu PEG IFN α-2a, decât cu doza standard PEG IFN α-2b. În următoarele două teste directe, PEG IFN α-2a a fost mult mai eficient decât α-2b (SVR în genotipiul 1-4: 48-55% versus 32-40%). În testele PEG IFN α-2b efectuate în rândul pacienților cu HCV genotipiul 1, s-a validat o

TABEL 40-6

INTERFERON PEGILAT α-2 A ȘI α-2B PENTRU HEPATITA CRONICĂ C

	PEG IFN α-2b	PEG IFN α-2a
Dimensiunile PEG	12 kD liniar	40 kD ramificat
Timpul de eliminare	54 de ore	65 de ore
Clearance	725 mL/oră	60 mL/oră
Doză	1,5 μg/kg corp	180 μg
Depozitare	Temperatura camerei	Refrigerat
Doză de ribarivin		
Genotipul 1	800-1 400 mg[a]	100-1 200 mg[b]
Genotip 2/3	800 mg	800 mg
Durata tratamentului		
Genotipul 1	48 de săptămâni	48 de săptămâni
Genotipul 2	48 de săptămâni[c]	24 de săptămâni
Eficacitatea tratamentului combinat[d]	54%	56%
Genotipul 1	40-42%	41-51%
Genotipul 2	82%	76-78%

[a] În studiul efectuat cu PEG IFN α-2b plus ribavirin, s-a dovedit că tratamentul optim este 1,5μg PEG IFN plus 800 mg ribavirin; totuși o analiză ulterioară a acestui studiu a arătat că o doză mai mare de ribavirin ar fi mai eficientă. În trialurile ulterioare cu PEG IFN α-2b și ribavirin efectuate pe pacienți cu genotip 1, a fost acceptată doza de ribavirin din ziua următoare: 800 mg pentru pacienții < 65 kg, 1 000 mg pentru pacienții > 65-85 kg, 1 200 mg pentru cei > 85 kg și 1 400 mg pentru cei care cântăresc > 105 kg.

[b] 1 000 mg pentru pacienții cu greutate > 75 kg; 1 200 mg pentru cei cu greutate ≥ 75 kg.

[c] În trialul pentru PEG IFN α-2b plus ribavirin, toți pacienții au fost tratați 48 de săptămâni; cu toate acestea, date obținute din alte studii cu IFN standard și alte tipuri PEG IFN demonstrează că 24 de săptămâni sunt suficiente pentru pacienții cu genotipul 1 și 3. Pentru pacienții cu genotip 3 care suferă de ciroză sau fibroză avansată, care sunt genotip 2 sau 3 și/sau nivel crescut de ARN HCV, se preferă administrarea pe o perioadă de 48 de săptămâni.

[d] Încercările de comparare a celor două preparate PEG IFN pe baza rezultatelor trialurilor clinice sunt influențate de diferențele între aceste studii rezultate din detaliile metodologice (doze diferite de ribavirin, metode diferite de înregistrare a depresiei și alte efecte secundare) și de compoziția populației implicate în studiu (proporție diferită a fibrozei în punți/ciroze, proporția SUA/alte țări, greutatea medie, proporția genotipului 1 și proporția celor cu nivel înalt al ARN HCV). În comparația directă a celor două preparate PEG IFN în trialul „IDEAL" raportat în anul 2009, cele două medicamente au fost comparate din punct de vedere al tolerabilității și al eficacității. PEG IFN α-2b a fost administrat săptămânal în doză de 1,0 μg/kg corp sau 1,5 μg/kg corp, iar PEG IFN α-2a a fost administrat în doză fixă săptămânală de 180 μg. Pentru PEG IFN α-2b, doza zilnică de ribavirin variază între 800 și 1400 mg/kg corp (vezi nota de subsol a, mai sus), în timp ce pentru PEG IFN α-2a, doza zilnică de ribavirin variază între 1000 și 1200 mg/kg corp (vezi nota de subsol b, mai sus). Pentru cele două brațe ale studiului PEG IFN α-2b, reducerea dozei de ribavirin pentru efectele secundare asociate s-a făcut cu 200-400 mg; pentru PEG IFN α-2a, doza de ribavirin a fost redusă cu 600 mg în caz de intoleranță. Răspunsul virologic susținut a apărut în 38,0% la grupul cu doză mică de PEG IFN α-2b, 39,8% pentru grupul standard, cu doză completă de PEG IFN α-2b și 40,9% pentru grupul cu PEG IFN α-2a.

Abrevieri: PEG, polietilen glicol; PEG IFN, interferon pegilat; ARN HCV, ARN-ul virusului hepatitic C.

gamă largă de doze de ribavirin zilnic dependente de greutate: 800 mg pentru pacienții cu greutatea de < 65 kg, 1000 mg pentru pacienții cu > 65-85 kg, 1200 pentru pacienții cu greutatea > 85-105 kg și 1400 pentru pacienții cu greutatea > 105 kg. Dozele recomandate pentru cele două PEG IFN plus ribarivin sunt prezentate în Tabelul 40-6.

Până la introducerea în anul 2011 a inhibitorilor de protează, în cazul în care ribavirinul nu este contraindicat (vezi mai sus), combinația PEG IFN-ribavirin este recomandată ca terapie – 24 de săptămâni pentru genotipurile 2 și 3, și 48 de săptămâni pentru genotipul 1. Pentru pacienții cu genotip 1, standardul de îngrijire actual include inhibitorii de protează (vezi în continuare); totuși, PEG IFN/ribavirin rămâne tratamentul standard indiferent de genotip. În mod similar, combinația PEG IFN/ribavirin continuă să fie folosită în cazul nedisponibilității sau contraindicării inhibitorilor de protează. La pacienții tratați cu PEG IFN/ribavirin, măsurarea cantitativă a nivelurilor ARN HCV la 12 săptămâni este utilă în desfășurarea terapiei. Dacă nu s-a obținut scăderea cu 2-$\log_{10}$ a ARN HCV în timp util, șansele de SVR sunt neglijabile și terapia adițională este inutilă. Dacă s-a obținut această scădere la 12 săptămâni (EVR), șansele SVR la finalul terapiei sunt de 2/3; dacă ARN HCV este nedetectabil după 12 săptămâni, (EVR „complet"), șansele unui răspuns virologic susținut cresc la 80% (Fig. 40-2). Deoarece absența EVR este un predictor puternic al absenței unui ultim răspuns virologic susținut, tratamentul este oprit din cauza imposibilității de a obține o scădere de 2-$\log_{10}$ a ARN HCV (EVR) în 12 săptămâni.

Studiile efectuate au sugerat că frecvența unui SVR la tratamentul PEG IFN/ribavirin poate fi crescută la pacienții cu variabile de greutate împotriva unui răspuns (de exemplu, ARN HCV > 8 x 10^5 UI/mL, greutate > 85 kg) prin creșterea dozei de PEG IFN (de exemplu, 270 μg de PEG IFN α-2a) și/sau a dozei de ribavirin la 1600 mg pe zi (dacă este tolerat sau suplimentat cu eritopoietină) sau prin reducerea tratamentului pe baza unui răspuns viral de prelungire a duratei eliminării virale înainte de întreruperea terapiei, adică extinderea terapiei de la 48 la 72 de săptămâni pentru pacienții cu genotipul 1 și un răspuns virologic lent, adică la cei cu ARN HCV care nu a scăzut rapid la nivelul nedetectabil în 4 săptămâni (absența „răspunsului virologic rapid"). Scurtarea perioadei de terapie bazată pe reducerea cineticii ARN HCV s-a aplicat și în cazul pacienților cu genotipul 1 (și 4). Rezultatele testelor clinice sugerează că, la pacienții cu genotipul 1 (și 4) care au un RVR la 4 săptămâni (ce apare în ≤ 20% dintre cazuri), în special în subgrupul cu nivel scăzut de ARN HCV, sunt suficiente cele 24 de săptămâni de tratament cu PEG IFN și ribavirin în funcție de greutate, ratele SVR fiind aproximativ 90%, comparabile cu cele obținute în acest grup după 48 de săptămâni. Deși rapoartele inițiale sugerează că, pentru pacienții cu

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

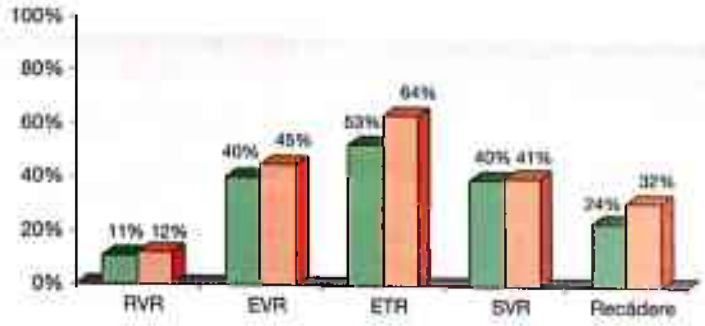


FIGURA 40-3
Comparaţie directă între doza standard de PEG IFN α-2b – 1,5 μg/kg săptămânal – şi PEG IFN α-2a – 180 μg săptămânal, administrate împreună cu ribavirin zilnic în studiul „IDEAL". Realizarea etapelor de tratament pentru PEG IFN α-2b (căsuţele verzi) şi PEG IFN α-2a (căsuţele portocalii). RVR, răspuns virologic rapid, ARN HCV nedetectabil după săptămâna 4. EVR, răspuns virologic prematur; ARN HCV nedetectabil după 12 săptămâni; ETR, răspuns final de tratament, ARN HCV nedetectabil după 48 de săptămâni, SVR, răspuns virologic susţinut, ARN HCV rămâne nedetectabil timp de 24 de săptămâni de la încheierea celor 48 de terapie. Recividă, reapariţia ARN HCV detectabil în săptămâna 72 la pacienţii cu răspuns de final de tratament după 48 de săptămâni. PEG IFN α-2a supresează ARN HCV, la un număr mare de pacienţi la 12 şi 48 de săptămâni, dar, din cauza coeficientului de recidivare crescut la 72 de săptămâni, determină acelaşi SVR ca PEG IFN α-2b.

genotipul 2 şi genotipiul 3, la cele care răspund virologic rapid cu ARN HCV nedetectabil în săptămâna 4, durata totală a tratamentului necesară obţinerii SVR trebuie să fie 12-16 săptămâni, un studiu ulterior a indicat că recidiva este probabilă dacă durata tratamentului este diminuată, iar perioada de 24 de săptămâni este superioară pentru aceste genotipuri (excepţie pentru minoritatea cu un nivel foarte scăzut de ARN HCV).

S-a dovedit că persoanele cu infecţie cronică HCV prezintă o rată a mortalităţii crescută. Pe de altă parte, terapia antivirală de succes în hepatita cronică C, ducând la SVR, ameliorează rata de supravieţuire, pentru a reduce riscul insuficienţei hepatice şi, implicit, a decesului prin boală hepatică sau din alte cauze, pentru a încetini evoluţia hepatitei C şi a stopa fibroza şi chiar ciroza. Deşi tratamentul reuşit reduce mortalitatea în cazul pacienţilor cirotici (şi a celor cu fibroză avansată) şi probabilitatea de carcinom hepatocelular, riscul de decompensare, de deces şi de cancer hepatic persistă, deşi la un nivel mult mai redus, necesită monitorizarea clinică şi oncologică continuă după SVR la cirotici. Pe de altă parte, în absenţa SVR, doza/durata de rutină a terapiei cu IFN nu reduce riscul de apariţie a unui carcinom hepatocelular. La fel, pentru persoanele care nu răspund la terapia PEG IFN/ribavirin, trei studii cu tratament PEG IFN de menţinere, pe termen lung, nu a adus niciun beneficiu în reducerea riscului de evoluţie histologică sau decompensare clinică, inclusiv dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Pentru persoanele care nu răspund la PEG IFN/ribavirin, care au beneficiat de o terapie adecvată, completă, avantajul reluării tratamentului cu doze mai mari sau pe durată mai lungă", cu regim PEG IFN original sau cu un preparat diferit de IFN este marginal. Din fericire, aceşti pacienţi care nu răspund pot fitrataţi astăzi cu inhibitori de protează (vezi în continuare).

INHIBITORII DE PROTEAZĂ Genomul ARN HCV codează o singură poliproteină, care este scindată în timpul şi după translaţie de către gazdă şi proteaze codate de virus. O protează implicată in scindarea poliproteinei virale este proteina virală NS3-4Acare are activitate proteazicăserinică. Telaprevirul şi boceprevirul sunt inhibitori proteazici serinici care au ca ţintăNS3-4A. În anul 2011, telaprevirul şi boceprevirul în combinaţie cu PEG IFN şi ribavirin au fost aprobaţi de FDA pentru tratamentul hepatitei C genotip 1 la adulţii cu boală hepatică stabilă, netrataţi anterior sau la care tratamentul nu a dat rezultate. Din cauza faptului că inhibitorii proteazici disponibili în prezent nu au fost studiaţi decât la pacienţii cu genotip 1, utilizarea lor nu este recomandată decât la aceştia.

Deoarece rezistenţa se dezvoltă rapid, atât telaprevirul cât şi boceprevirul trebuie utilizate în combinaţie cu PEG IFN şi ribavirin, niciodată în monoterapie. În particular, ribavirinul pare să reducă semnificativ rata de recidivă în curele bazate pe inhibitori proteazici, astfel încât cei care nu pot lua sau nu tolerează ribavirinul este puţin probabil să beneficieze de adăugarea acestor agenţi. Toate regimurile cu telaprevir şi boceprevir constau în perioade de triplă terapie (inhibitor proteazic plus PEG IFN plus ribavirin) şi perioade de terapie dublă (PEG IFN plus ribavirin). Tratamentul cu pepeprevir începe cu 12 săptămâni de triplă terapie urmată de terapie dublă a cărei durată se bazează pe statusul ARN HCV la săptămâna 4 şi 12, şi pe tratamentele aplicate anterior. Cura cu boceprevir începe cu 4 săptămâni perioadă de încărcare de terapie dublă

Scanned with OKEN Scanner

(PEG IFN, ribavirin) urmată de terapia triplă și în unele cazuri o exensie suplimentară a terapiei duble, a cărei durată depinde de statusul ARN HCV la 4, 8 și 24 de săptămâni și de tratamentul aplicat anterior. (Tabelul 40-7).

La pacienții cu genotip 1, inhibitorii proteazici au îmbunătățit semnificativ frecvența răspunsurilor virale rapide și susținute în comparație cu PEG IFN plus ribavirin singure. La pacienții tratați cu telaprevir, care nu au primit tratament anterior, un răspuns virologic susținut a apărut la 79% dintre pacienții care au primit triplă terapie 12 săptămâni, urmată de alte 12 săptămâni de terapie dublă, iar la cei cu răspuns virologic timpuriu (ARN HCV nedectabil în săptămâna 4 și 12), rata răspunsurilor virologice susținute a fost de 83-89%. În studiile cu boceprevir, la pacienți netratați anterior, răspunsurile virologice susținute au apărut la 59-66% dintre pacienți, iar la cei cu ARN HCV nedectabil la 8 săptămâni, rata răspunsurilor virologice susținute a fost de 86-86%.

De asemenea, inhibitorii de protează au fost studiați la pacienți tratați anterior, dar fără succes, cu PEG IFN plus ribavirin. În studiile cu telaprevir, un răspuns virologic susținut a apărut la 83-88% dintre pacienții care au prezentat o recidivă anterioară, la 54-59% dintre cei care au răspuns parțial (ARN HCV redus cu ≥ 2 $\log_{10}$ UI/mL) și la 29-33% dintre cei care nu au răspuns deloc (ARN HCV redus cu < 2 $\log_{10}$ UI/mL). În cazul boceprevirului, răspuns virologic susținut a apărut la 75% dintre pacienții cu recidive și la 40-52% dintre cei care au răspuns parțial anterior; rata răspunsurilor la nerespondenți este similară cu cea la telaprevir.

Ambii inhibitori proteazici au toxicitate potențială. Telaprevirul se asociază cu rash sever la aproximativ 5% dintre pacienții tratați. Alte efecte secundare frecvente sunt: prurit, senzație de arsură rectală, greață, diaree, oboseală și anemie (care poate fi relativ refractară, ocazional necesitând transfuzie). Este necesară efectuarea unei hemoleucograme la inițierea tratamentului cu telaprevir și apoi în săptămânile 2, 4, 8 și 12. Anemia apare la 50% dintre pacienții tratați cu boceprevir, iar neutropenia și trombocitopenia apar cu o frecvență mai scăzută. Este necesară efectuarea unei hemoleucograme la inițierea tratamentului cu boceprevir și apoi în săptămânile 4, 8 și 12. Alte efecte secundare frecvente ale boceprevirului sunt: greață, oboseală, cefalee, disgeuzie (gust alterat sau modificat), gură uscată, vărsături și diaree.

Utilizarea inhibitorilor proteazici este complicată și mai mult de interacțiunile intermedicamentoase. Deoarece telaprevirul și boceprevirul sunt ambele eliminate de și inhibă CYP3A4, nu se administrează cu alte medicamente care induc CYP3A4 sau sunt dependente de acesta pentru eliminare. Trebuie acordată atenție examinării tuturor interacțiunilor posibile între inhibitorii proteazici și alte medicamente luate de pacient, deoarece pot apărea efecte secundare grave.

RECOMANDĂRI DE TRATAMENT Înainte de începerea tratamentului, trebuie determinat genotipul HCV, deoarece acesta determină durata tratamentului și agenții utilizați. PEG IFN plus ribavirinul reprezintă baza tratamentului pentru toate genotipurile HCV; pacienții infectați cu genotipul 1 trebuie să primească și un inhibitor de protează (telaprevir sau boceprevir), dacă este disponibil și indicat (Tabel 40-7). Pentru infecția cu HCV genotip 1, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) și European Association for the Study of the Liver (EASL) au publicat recomandările de tratament în anul 2011, iar în 2012, au fost publicate recomandările de tratament în Marea Britanie și Franța.

Monitorizarea Arn plasmatic HCV este esențială pentru evaluarea răspunsului la tratament. Ținta tratamentului este eradicarea ARN HCV, care este prezisă de absența ARN HCV prin PCR la 6 luni după stoparea tratamentului (răspuns virologic susținut). Când terapia s-a bazat pe PEG IFN și ribavirin, eșecul de a realiza o scădere de 2-$\log_{10}$ în ARN HCV în săptămâna 12 de tratament face puțin probabil ca terapia ulterioară să determine un răspuns virologic susținut. Când PEG IFN/ribavirin fac parte dintr-un regim cu inhibitor de protează, ARN HCV trebuie măsurat la inițierea tratamentului și apoi în săptămânile 4, 8 (pentru boceprevir), 12 și 24 pentru evaluarea răspunsului la tratament și stabilirea duratei tratamentului, ca și 12 și 24 de săptămâni după tratament. Oprirea regulilor este importantă în prevenirea apariției rezistenței; dacă ARN HCV este > 1000 UI/mL în săptămâna 4 sau 12 de telaprevir (și încă detectabil în săptămâna 24) sau dacă ARN HCV este ≥ 100 UI/mL în săptămâna 12 de boceprevir (și detectabil în săptămâna 24), trebuie oprite toate medicamentele folosite de pacient.

Indicații pentru tratamentul antiviral Pacienții cu hepatită cronică C care au ARN HCV detectabil în ser, indiferent dacă nivelul aminotransferazelor este crescut și hepatita cronică este de grad și stadiu moderat (fibroză portală sau în punte), sunt candidați pentru terapia antivirală. Majoritatea specialiștilor recomandă 800 mg de ribavirin pentru pacienții cu genotipul 2 și 3 pentru ambele tipuri de PEG IFN și în funcție de greutate 1000-1200 mg (atunci când se folosește cu PEG FN α-2a) sau 800-1400 mg (atunci când se folosește cu PEG IFN α-2b) ribavirin pentru pacienții cu genotip 1 (și 4), excepând cazul în care ribavirinul este contraindicat (Tabelul 40-7). Aceste doze de PEG IFN și ribavirin se asociază cu inhibitori de protează la pacienții cu genotip 1 (Tabelul 40-7). Deși pacienții cu activitate ALT normală persistentă tind să progreseze histologic foarte încet sau deloc, ei răspund la terapia antivirală la fel ca pacienții cu nivel crescut de ALT; în consecință, în timp ce supravegherea fără terapie reprezintă o opțiune, acești pacienți sunt candidați potențiali la terapia antivirală. Așa cum am menționat mai devreme, s-a demonstrat că tratamentul

TABEL 40-7

INDICAȚII ȘI RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL ANTIVIRAL AL HEPATITEI CRONICE C

Indicații standard pentru tratament

ARN HCV detectabil (cu sau fără creșterea nivelului ALT)
Fibroză portală/cu punți conjunctive sau hepatită moderată până la severă la biopsia hepatică

Recomandări pentru reluarea tratamentului

Genotip 1
Recădere, răspuns parțial sau absența răspunsului la un tratament anterior standard cu IFN în monoterapie sau în combinație standard IFN/ribavirin sau PEG IFN/ribavirin
Tratament cu PEG IFN/ribavirin plus inhibitori de protează (vezi mai jos)
Genotip 2, 3, 4
Recăderi după un tratament standard cu IFN sau combinațle standard IFN/ribavirin
Tratament cu PEG IFN plus ribavirin
Lipsă de răspuns la un tratament standard cu IFN sau o combinațle standard IFN/ribavirin
Tratamentul cu PEG IFN plus ribavirin – mai multe șanse de a obține un răspuns virologic susținut la pacienții caucazieni care au urmat un tratament anterior cu ribavirin, cu niveluri bazale scăzute ale ARN HCV, cu o reducere de 2-$\log_{10}$ a ARN HCV în cursul tratamentului anterior, cu genotip 2 sau 3, și fără reducerea dozei de ribavirin

Decizii de management pentru tratamentul antiviral

Copil (vârsta < 18 ani) – nu se recomandă tratament cu inhibitori de protează
Vârsta > 70 de ani (în studiile cu inhibitori de protează, cele cu telapavir au inclus pacienți cu vârsta între 18 și 70 de ani, cele cu boceprevir au inclus pacienți cu vârsta > 18 ani (fără prag de vârstă superior)
Hepatită ușoară la biopsia hepatică
Bolnavi cu insuficiență renală gravă (necesită reducerea dozei de PEG IFN și ribavirin)

Terapie de menținere pe termen lung

Vasculită crioglobulinemică asociată cu hepatita C cronică

Nu este recomandată terapia de menținere pe termen lung în cazul lipsei de răspuns

Nu este recomandată terapie antivirală în caz de:

Ciroză decompensată
Sarcină (ribavirinul are efecte teratogene)
Contraindicații la medicament

Scheme terapeutice

HCV genotip 1
FĂRĂ TRATAMENT ANTERIOR
PEG IFN-α2a 180 mg/săptămână plus ribavirin (în funcție de greutate): 1000 mg/zi (< 75 kg) la 1200 mg/zi (≥ 75 kg) sau
PEG IFN-α2b 1,5 μg/kg/săptămână plus ribavirin (în funcție de greutate): 800 mg/zi (≤ 65 kg), 1000 mg/zi (> 65-85 kg), 1200 mg (> 85-105 kg), la 1400 mg/zi (> 105 kg)
Plus tratament ghidat de răspuns cu unul dintre următorii inhibitori de protează:
Boceprevir 800 mg x 3/zi (cu alimente), început după un tratament de încărcare de 4 săptămâni cu PEG IFN/ribavirin
- Pacienții cu ARN HCV nedetectabil la 8 și 24 de săptămâni trebuie să primească terapie triplă (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) în săptămâna 28 (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 24 de săptămâni de tratament triplu). Dacă ARN HCV este detectabil la 4 săptămâni, se continuă tratamentul 48 de săptămâni (4 săptămâni cu PEG IFN/ribavirin, apoi 44 de săptămâni de tratament triplu) care poate crește rata răspunsului susținut.
- Pacienții cu ARN HCV detectabil la 8 săptămâni și nedetectabil la 24 de săptămâni necesită triplă terapie (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) 36 de săptămâni (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 32 de săptămâni de triplă terapie), urmată de încă 12 săptămâni de tratament cu PEG IFN/ribavirin, astfel încât tot tratamentul durează 48 de săptămâni.
- Pacienții cu ciroză care nu au primit tratament anterior și cu ARN HCV nedetectabil în săptămânile 8 și 24 trebuie să continue terapia triplă (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) 48 de săptămâni (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 44 de săptămâni de triplă terapie).
- Reguli de oprire pentru inutilitate: ARN HCV ≥ 100 UI/mL în săptămâna 12 sau orice ARN HCV detectabil în săptămâna 24.

Telaprevir 750 mg x 3/zi administrat cu alimente grase, inițiat la începerea tratamentului fără încărcare inițială cu PEG IFN/ribavirin.
- Pacienții cu ARN HCV nedetectabil la 4 și 12 săptămâni trebuie să primească terapie triplă (PEG IFN/ribavirin, telaprevir) 12 săptămâni, apoi PEG IFN și ribavirin pentru încă 12 săptămâni, în total 24 de săptămâni.
- Pacienții cu ARN HCV detectabil la 4 sau 12 săptămâni și nedetectabil la 24 de săptămâni necesită triplă terapie (PEG IFN/ribavirin, telaprevir) 12 de săptămâni, apoi PEG IFN/ribavirin încă 36 de săptămâni, astfel încât tot tratamentul durează 48 de săptămâni.
- Pacienții cu ciroză care nu au primit tratament anterior și cu ARN HCV nedetectabil la 4 și 12 săptămâni trebuie să primească triplă terapie 12 săptămâni, apoi PEG IFN/ribavirin pentru încă 36 de săptămâni, astfel încât tot tratamentul durează 48 de săptămâni.
- Reguli de oprire pentru inutilitate: ARN HCV ≥ 1000 UI/mL în săptămânile 4 și 12 sau orice ARN HCV detectabil în săptămâna 24.

CU TRATAMENT ANTERIOR
PEG IFN-α2a 180 μg/săptămână plus ribavirin (în funcție de greutate) 1000 mg/zi (< 75 kg) la 1200 mg/zi (≥ 75 kg) sau
PEG IFN-α2b 1,5 μg/kg/săptămână plus ribavirin (în funcție de greutate): 800 mg/zi (≤ 65 kg) 1000 mg/zi (> 65-85 kg), 1200 mg (> 85-105 kg), la 1400 mg/zi (> 105 kg)
Plus un inhibitor de protează constând din:
tratament ghidat de răspuns cu boceprevir 800 mg x 3/zi (cu alimente), început după un tratament de încărcare de 4 săptămâni cu PEG IFN/ribavirin

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 40-7

INDICAȚII ȘI RECOMANDĂRI PENTRU TRATAMENTUL ANTIVIRAL AL HEPATITEI CRONICE C *(CONTINUARE)*

- Pentru pacienții cu recidive anterioare sau pentru cei care au răspuns parțial (reducerea ARN HCV cu ≥ 2 $\log_{10}$ în cursul unui tratament anterior), se urmează algoritmul ghidat de răspuns de mai jos; pentru cei care nu au răspuns deloc anterior (reducerea ARN HCV cu < 2 $\log_{10}$ în cursul unui tratament anterior), se recomandă un tratament de 48 de săptămâni [4 săptămâni de încărcare cu PEG IFN/ribavirin, apoi 44 de săptămâni de tratament triplu (PEG IFN/ribavirin, boceprevir)].
- Pacienții cu ARN HCV nedectabil la 8 și 24 de săptămâni trebuie să primească triplă terapie (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) până în săptămâna 36 (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 32 săptămâni de terapie triplă). Dacă ARN HCV este detectabil la 4 săptămâni se continuă tratamentul 48 de săptămâni (4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin, apoi 44 de săptămâni de terapie triplă), crescând rata de răspuns susținut.
- Pacienții cu ARN HCV detectabil la 8 săptămâni și nedetectabil la 24 de săptămâni necesită triplă terapie (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) până în săptămâna 36 (4 săptămâni PEG IFN/ribavirin, apoi încă 32 de săptămâni de terapie triplă), urmată de PEG IFN/ribavirin încă 12 săptămâni , astfel încât tot tratamentul durează 48 de săptămâni.
- Pacienții cu ciroză care au fost tratați anterior și cu ARN HCV nedetectabil la 8 și 24 de săptămâni trebuie să continue terapia triplă (PEG IFN/ribavirin, boceprevir) până în săptămâna 48 (4 săptămâni PEG IFN/ribavirin, apoi încă 44 de săptămâni de terapie triplă).
- Reguli de oprire pentru inutilitate: ARN HCV ≥ 100 UI/mL în săptămâna 12 sau orice ARN HCV detectabil în săptămâna 24.

Telaprevir 750 mg x 3/zi administrat cu alimente grase, inițiat la începerea tratamentului fără încărcare cu PEG IFN/ribavirin și fără o abordare ghidată de răspuns, adică toți pacienții primesc un tratament complet de 48 de săptămâni, independent de responsivitatea timpurie.

- Pentru pacienții cu recidive anterioare, se urmează recomandările pentru pacienții care nu au primit tratament anterior de mai sus.
- Pacienții care nu au răspuns sau au răspuns parțial la terapia anterioară necesită triplă terapie (PEG IFN/ribavirin, telaprevir) 12 săptămâni, apoi PEG IFN și ribavirin încă 36 de săptămâni, astfel încât tot tratamentul durează 48 de săptămâni.
- Reguli de oprire pentru inutilitate: ARN HCV ≥ 1000 UI/mL în săptămânile 4 și 12 sau orice ARN HCV detectabil în săptămâna 24.

HCV genotip 1, inhibitori de protează nedisponibili sau contraindicați: 48 de săptămâni de tratament
PEG IFN-α2a 180 mg/săptămână plus ribavirin (în funcție de greutate): 1000 mg/zi (< 75 kg) la 1200 mg/zi (≥ 75 kg) sau
PEG IFN-α2b 1,5 μg/kg/săptămână plus ribavirin (în funcție de greutate): 800 mg/zi (≤ 65 kg), 1000 mg/zi (> 65-85 kg), 1200 mg (> 85-105 kg), la 1400 mg/zi (> 105 kg)
HCV genotip 4: 48 de săptămâni de tratament cu PEG IFN/ribavirin
PEG IFN-α2a 180 mg/săptămână plus ribavirin (în funcție de greutate): 1000 mg/zi (< 75 kg) la 1200 mg/zi (≥ 75 kg) sau
PEG IFN-α2b 1,5 μg/kg/săptămână plus ribavirin (în funcție de greutate): 800 mg/zi (≤ 65 kg), 1000 mg/zi (> 65-85 kg), 1200 mg (> 85-105 kg), la 1400 mg/zi (> 105 kg)

- Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții la care nu se obține un răspuns virologic timpuriu până în săptămâna 12
- Pacienții la care se obține un răspuns virologic timpuriu trebuie retestați în săptămâna 24, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă ARN HCV rămâne detectabil

HCV genotip 2 și 3: 24 săptămâni de tratament
PEG IFN-α2a 180 μg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi sau
PEG IFN-α2b 1,5 μg/kg/săptămână plus ribavirin 800 mg/zi (la pacienții cu genotip 3 care prezintă fibroză avansată și/sau nivel crescut de ARN HCV este de preferat un tratament complet de 48 de săptămâni)

Pentru pacienții cu coinfecție HCV-HIV: 48 de săptămâni, indiferent de genotip: PEG IFN-α2a (180 μg) sau PEG IFN-α2b (1,5 μg/kg) săptămânal plus ribavirin zilnic, în doză de cel puțin 600-800 mg, până la doza completă de 1000-1400 mg/kg corp, dacă este tolerată). Inhibitorii de protează pot fi utilizați la cei cu genotipul 1; totuși, din cauza posibilei interacțiuni cu medicamentele antiretrovirale, inhibitorii proteazici HCV trebuie folosiți cu grijă la acest grup de pacienți. Dacă se utilizează inhibitorii proteazici, se recomandă un tratament complet de 48 de săptămâni fără a fi ghidat de răspuns: pentru boceprevir, 4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin de încărcare, apoi 44 de săptămâni de terapie triplă (PEG IFN/ribavirin, boceprevir); pentru telaprevir, 12 săptămâni de terapie triplă (PEG IFN/ribavirin, telaprevir), apoi 36 de săptămâni de PEG IFN/ribavirin. Regulile de oprire pentru inutilitate sunt cele enunțate mai sus.

Caracteristici asociate cu reducerea reacției de răspuns
Alelele T cu polimorfism uninucleotidic (SNP) (în opoziție cu alelele C) în locusul IL28B
Genotip 1a (în comparație cu 1b)
Nivel înalt de ARN HCV (> 800 000 UI/mL)[a]
Fibroză avansată (în punți, ciroză)
Boală cronică
Vârstă > 40 de ani
Diversitate mare de cvasispecii HCV
Imunosupresie
Origine afro-americană
Origine latină
Obezitate
Steatoză hepatică
Rezistență la insulină, diabet zaharat de tip 2[a]
Aderență redusă (doze scăzute de medicamente și durata redusă a tratamentului)
Pentru boceprevir: reducere < 1 $\log_{10}$ a ARN HCV pe parcursul a 4 săptămâni de tratament de încărcare cu PEG IFN/ribavirin
Pentru inhibitorii de protează: absența răspunsului virologic rapid extins (eRVR), adică ARN HCV detectabil în săptămânile 4 și 12, pentru telaprevir, și 8 și 24 pentru boceprevir

[a] Mai puțin influent la pacienții tratați cu inhibitori de protează.
Abrevieri: ALT, alanin aminotransferază; HCV, virusul hepatitic C; IFN, interferon; PEG IFN interferon pegilat; UI, unități internaționale (o UI/mL este echivalentă cu aproximativ 2,5 copii/mL).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

cu IFN a îmbunătățit rata de supraviețuire fără complicații, evoluția către fibroză fiind lentă.

Genotipul HCV determină durata tratamentului cu PEG IFN și ribavirin: 24 de săptămâni, pentru pacienții cu genotipiul 2 și 3, și 48 de săptămâni pentru pacienții cu genotipul 1 și 4 (dacă inhibitorii de protează sunt indisponibili sau contraindicați). La pacienții cu genotip 4, tratamentul trebuie oprit la pacienții care nu au prezentat un răspuns virologic timpuriu până în săptămâna 12; la pacienții cu genotip 2 și 3, o cură completă de 24 de săptămâni este mult mai eficientă, deși durata poate fi crescută la 48 de săptămâni pentru cei cu genotip 3 și fibroză gravă și/sau un nivel înalt al viremiei. Așa cum am menționat mai sus, absența reducerii cu 2-log10 a ARN HCV în săptămâna 12 (EVR) cântărește mult împotriva probabilității unui răspuns virologic susținut; de aceea, se recomandă măsurarea de rutină a ARN HCV la 12 săptămâni (Fig. 40-2), iar terapia este întreruptă dacă EVR nu este obținut. Pentru pacienții cu genotip 4 și EVR (reducere $\geq$ 2-$\log_{10}$ ARN HCV), dar cu ARN HCV detectabil în săptămâna 24, SVR este improbabil, iar terapia poate fi întreruptă. Deși rata de răspuns este scăzută în cazul pacienților cu variabile pretratament, selecția pentru tratament nu trebuie să se bazeze pe simptome, genotip, nivelul ARN HCV, modul de dobândire a hepatitei C sau fibroza hepatică avansată. Pacienții cu ciroză pot răspunde și nu trebuie excluși de la terapie.

Pacienții care au prezentat recidivă sau nu au răspuns (Fig. 40-2) la monoterapia IFN sunt candidați potențiali pentru reluarea tratamentului cu PEG IFN plus ribarivin (adică, este necesar un tratament mult mai eficient), iar această abordare rămâne actuală pentru pacienții cu genotip 2, 3 sau 4; totuși, la pacienții cu genotip 1, se recomandă combinația inhibitor proteazic/PEG IFN/ribavirin. Pentru pacienții cu genotip 2, 3 sau 4 care nu răspund la monoterapia cu IFNanterioară, este puțin probabil să obțină un răspuns la reluarea tratamentului cu IFN sau cu combinația IFN plus ribavirin; cu toate acestea, testarea combinației PEG IFN plus ribavirin merită încercată, deși un răspuns virologic susținut este obținut la < 15-20% dintre pacienți. Răspunsurile virologice susținute la reluarea tratamentului de către persoanele care nu răspund, sunt mult mai frecvente în cazul celor care nu au fost tratați cu ribavirin în trecut, al celor cu niveluri scăzute de ARN HCV înainte de tratament și al noncirroticilor, însă mai puțin frecvent la afro-americani, la cei care nu au reușit să obțină o reducere substanțială a ARN HCV pe durata terapiei anterioare (fără răspuns; Fig. 40-2) și la cei care necesită reducerea dozei de ribavirin. Posibilele abordări pentru a îmbunătăți capacitatea de răspuns la PEG IFN/ribavirin la persoanele care nu răspund anterior includ o perioadă de tratament mai îndelungată, doze mai mari de PEG IFN/ribavirin sau ambele și schimbarea preparatului de IFN; cu toate acestea, așa cum am menționat mai sus, niciuna dintre aceste abordări nu obține mai mult de un beneficiu marginal. Tratamentul cu un inhibitor proteazic trebuie continuat la pacienții cu genotip 1 care au recidivat după sau nu au răspuns tratamentului aplicat anterior cu IFN în monoterapie sau PEG IFN plus ribavirin, cu excepția situației în care inhibitorii proteazici nu sunt disponibili sau sunt contraindicați (Tabel 40-7).

Tratamentul timpuriu este indicat în cazul persoanelor cu hepatită acută C (Cap. 38). În cazul pacienților cu hepatită cronică ușoară din punct de vedere biochimic și histologic, rata progresiei este scăzută, iar monitorizarea în absența terapiei este opțională; totuși, acești pacienți răspund la combinația PEG IFN cu ribavirin sau triplă terapie, cu un inhibitor de protează, la fel de bine ca cei cu ALT crescut și hepatită mult mai severă histologic. În consecință, trebuie luată în considerare terapia și pentru acești pacienți, decizia bazându-se pe factori precum motivația pacientului, genotipul, stadiul fibrozei, vârsta și bolile asociate. Biopsia hepatică înainte de tratament, pentru a evalua gradul și stadiul histologic, oferă informații importante referitoare la evoluția hepatitei C în trecut, are valoare prognostică pentru progresia în viitor și poate identifica factori histologici ca steatoza și stadiul fibrozei, care pot influența capacitatea de răspuns la terapie. Întrucât tratamentul a avansat în cazul pacienților cu nivel de gravitate histologic mare, iar markerii de laborator non-invazivi și imagistica corelate cu fibroza, au câștigat popularitate, unii specialiști, în special europeeni, i-au acordat mai puțină valoare și nu recomandă biopsia hepatică pretratament. Pe de altă parte, markerii serici ai fibrozei nu sunt considerați suficient de exacți, iar caracteristicile histologice oferă informații importante de pronostic pentru medic și pacient. Astfel, deși rolul actual al biopsiei hepatice pretratament implică mai puțin consens, aceasta încă oferă informații valoroase și trebuie luată în considerare.

Pacienții cu ciroză compensată pot răspunde la terapie, deși această posibilitate este redusă față de cea a non-ciroticilor; mai mult, rata de supraviețuire s-a îmbunătățit după tramentul antiviral reușit la bolnavii de ciroză. Similar, deși câteva studii retrospective au indicat faptul că terapia antivirală în cazul ciroticilor cu hepatită cronică C, indiferent de rezultatul tratamentului *per se*, reduce frecvența HCC, boala mai puțin avansată la ciroticii tratați, nu tratamentul în sine, contează pentru frecvența redusă a HCC observată în grupurile tratate din aceste rapoarte. Pacienții cu ciroză decompensată nu sunt candidați pentru terapia antivirală pe bază de IFN, dar trebuie avuți în vedere pentru transplantul de ficat. Unele centre de transplant hepatic au evaluat terapia antivirală cu doze mici, crescute progresiv, în încercarea de a elimina viremia hepatitică C înainte de efectuarea transplantului; cu toate acestea, această terapie s-a dovedit că reduce, dar nu previne, riscul de reinfectare cu

Scanned with OKEN Scanner

HCV după transplant. După un transplant hepatic pentru boală hepatică în ultimul stadiu, recurența hepatitei C este regula, ritmul de progresie a bolii fiind mult mai accelerat decât în cazul pacienților imunocompetenți (Cap. 46). Terapia actuală cu PEG IFN și ribavirin după transplantul hepatic este nesatisfăcătoare pentru majoritatea pacienților, dar încercarea de reducere la minimum a imunosupresiei este benefică. Primele experiențe cu terapia pe bază de inhibitori proteazici sunt încurajatoare, dar inhibarea CYP3A4 de către inhibitorii de protează poate determina creșterea marcată a nivelului inhibitorilor calcineurinei imunosupresivi (în special tacrolimus), care necesită monitorizare intensivă și care pot constitui o provocare. Vasculita cutanată și renală cu crioglobulinemie esențială mixtă asociată HCV (Cap. 38) poate răspunde la terapia antivirală, însă răspunsurile susținute sunt rare după încetarea terapiei; de aceea, se recomandă prelungirea terapiei (așa cum s-a raportat în tratamentul pe bază de interferon), poate pe viață, pentru acest grup (în prezent, nu este nicio indicație pentru tratamentul prelungit cu inhibitori de protează). Rapoarte episodice sugerează că terapia antivirală poate fi eficientă în porfiria cutanată tardivă sau în lichenul plan asociate hepatitei C.

În cazul pacienților infectați atât cu HCV, cât și cu HIV, hepatita C este mult mai evolutivă și gravă decât la pacienții infectați doar cu HCV. Deși pacienții cu HCV/HIV răspund la terapia antivirală pentru hepatita C, aceștia nu răspund la fel de bine ca pacienții infectați doar cu HCV. Patru studii mari ,naționale și internaționale, asupra terapiei antivirale la pacienții cu coinfecție HCV/HIV au indicat că PEG IFN (atât α-2a cât și α-2b) plus ribavirin (doze zilnice variind de la 600-800 mg la 1000/1200 mg, în funcție de greutate) este superior monoterapiei cu IFN standard; cu toate acestea, rata SVR a fost mai mică decât la pacienții infectați doar cu HCV, variind între 14 și 38% la pacienții cu genotipul 1 și 4, și de 44 la 73% la cei cu genotipul 2 și 3. În cadrul a trei mari studii, toți pacienții, inclusiv cei cu genotip 2 și 3, au fost tratați 48 de săptămâni complete. În plus, gradul de tolerabilitate a terapiei a fost mai mic decât la pacienții monoinfectați cu HCV, terapia fiind întreruptă din cauza efectelor secundare prezente la 12-39% dintre pacienții participanți la aceste studii clinice. Pe baza acestor trialuri, PEG IFN plus ribavirin zilnic, într-o doză de 600-800 mg, în funcție de greutate, este recomandat pentru pacienții HCV, dacă este tolerat, timp de 48 de săptămâni, indiferent de genotip. O recomandare alternativă a dozelor de ribavirin a fost elaborată de European Consensus Conference și a constat în 1000-1200 mg standard pentru genotipurile 1 și 4, și 800 mg pentru genotipurile 2 și 3. Studiul direct al combinației PEG IFN/ribavirin la pacienții coinfectați cu HCV/HIV a demonstrat din punct de vedere statistic, eficacitatea celor două tipuri de PEF IFN, în pofida unui mic avantaj al PEG IFN α-2a: pentru PEG IFN α-2b și α-2a, SVR a apărut în 28% versus 32% cazuri cu pacienți aparținând genotipului 1 și 4, și de 62% versus 71% pentru pacienții cu genotipul 2 și 3.

Deși datele și recomandările sunt limitate, inhibitorii de protează pot fi utilizați la cei cu genotipul 1; totuși, din cauza posibilei interacțiuni cu medicamentele antiretrovirale, inhibitorii proteazici HCV trebuie folosiți cu grijă la acest grup de pacienți. Dacă se utilizează inhibitorii proteazici, se recomandă un tratament complet de 48 de săptămâni fără a fi ghidat de răspuns: pentru boceprevir, 4 săptămâni de PEG IFN/ribavirin de încărcare, apoi 44 de săptămâni de terapie triplă (PEG IFN/ribavirin, boceprevir); pentru telaprevir, 12 săptămâni de terapie triplă (PEG IFN/ribavirin, telaprevir), apoi 36 de săptămâni de PEG IFN/ribavirin.

La pacienții coinfectați HCV/HIV, ribavirinul poate accentua toxicitatea didanozinei (de exemplu, acidoza lactică), lipoatrofia produsă de stavudină, iar zidovudina poate exacerba anemia hemolitică asociată ribavirinului; de aceea, această combinație de medicamente trebuie evitată. Pacienții cu antecedente de utilizare a drogurilor injectabile și alcoolism pot fi tratați cu succes pentru hepatita cronică C, de preferat simultan cu programele de tratament antidrog și alcoolism. Întrucât ribavirinul este eliminat pe cale renală, pacienții cu insuficiență renală în ultimul stadiu, inclusiv cei dializați (prin dializă nu se elimină ribavirinul), nu sunt candidații ideali pentru terapia cu ribavirin. Rarele rapoarte sugerează că se poate utiliza ribavirinul în doză redusă, însă frecvența apariției anemiei este foarte mare, iar datele asupra eficacității sunt limitate. Dacă pacienții cu insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară < 60 mL/min) sunt tratați, doza de PEG IFN-α2a trebuie redusă de la 180 la 135 μg/săptămână, iar cea de PEG IFN-α2b trebuie redusă de la 1,5 la 1 μg/kgcorp/săptămână; în același mod, doza zilnică de ribavirin la acest grup trebuie redusă la 200-800 mg (dar nu se folosește sau se folosește cu mare atenție la doze foarte scăzute) dacă hemodializa este necesară. Nici regimul optim și nici eficacitatea nu sunt bine stabilite la acești pacienți.

ANTIVIRALE NOI În prezent, încercările de a dezvolta înlocuitori ai ribavirinului mai bine tolerați sau de a îmbunătăți tipurile de IFN-α sau cu efect mai îndelungat decât PEG IFN nu au avut succes. Demonstrarea faptului că puterea de răspuns la terapia antivirală este influențată de variația genetică a IL28B, care codează pentru IFN-λ (menționat mai sus), crește posibilitatea ca IFN-λ poate fi eficient sau chiar mult mai eficient pentru tratarea hepatitei C; sunt în desfășurare mai multe studii. În afară de beceprevir și telaprevir, sunt cercetate alte medicamente antivirale care țintesc polimeraza HCV, proteaza sau NS5A (necesar replicării), precum și agenți care țintesc proteinele codificate de gazdă. Ritmul studiilor

Scanned with OKEN Scanner

de succes al tuturor tratamentelor orale a fost accelerat. Combinațiile un inhibitor de protează plus un inhibitor NS5A, un inhibitor de polimerază plus ribavirin, un inhibitor de protează plus un inhibitor de polimerază plus un inhibitor NS5A și un inhibitor de polimerază plus un inhibitor NS5A au fost studiate în trialuri clinice, demonstrându-se că răspunsurile virologice susținute depășesc 90%, chiar se apropie de 100% atât la pacienții care nu au mai primit tratament, cât și la cei tratați anterior. Încă din 2014 sau 2015, aceste combinații de medicamente antivirale directe sunt utilizate în amestecuri medicamentoase care pot înlocui în totalitate regimurile pe bază de IFN.

HEPATITA AUTOIMUNĂ

DEFINIȚIE

Hepatita autoimună este o afecțiune cronică, caracterizată prin necroză și inflamație hepatocelulară continuă, de obicei cu fibroză, care poate evolua spre ciroză și insuficiență hepatică. Când criteriile de severitate sunt îndeplinite, acest tip de hepatită cronică, dacă nu este tratată, poate duce la o rată a mortalității la 6 luni de până la 40%. Pe baza estimărilor actuale ale istoriei naturale a hepatitei autoimune tratate, rata de supraviețuire la 10 ani este de 80-90%. Evidențierea trăsăturilor extrahepatice ale autoimunității, precum și anomaliile seroimunologice din această afecțiune, susțin un proces autoimun în patogeneza ei; acest concept este reflectat în etichetarea ca *lupoid, celule plasmatice* sau *hepatită autoimună*. Totuși, autoanticorpii și alte caracteristici tipice ale autoimunității nu apar în toate cazurile; dintre categoriile mai largi de hepatită cronică „idiopatică" sau criptogenică, multe, poate chiar majoritatea, sunt probabil autoimune la bază. Cazurile în care au fost excluse virusurile hepatotropice, tulburările metabolice/genetice și medicamentele hepatotoxice reprezintă un spectru de afecțiuni hepatice eterogene de cauză necunoscută, din care o parte cel mai probabil este reprezentată de hepatita autoimună.

IMUNOPATOGENEZĂ

Ponderea dovezilor sugerează că leziunea hepatică progresivă la pacienții cu hepatită autoimună este rezultatul unui atac imunologic mediat celular, îndreptat împotriva hepatocitelor. Cel mai probabil, predispoziția la autoimunitate este ereditară, în timp ce specificitatea hepatică a acestei lezări este declanșată de factorii de mediu (de exemplu, chimici și virali). De pildă, pacienții au fost încadrați în cazuri aparent limitate de hepatită A, B sau C ducând la hepatită autoimună, probabil din cauza susceptibilității sau predispoziției genetice. Dovezile care susțin patogeneza autoimună a acestui tip de hepatită sunt: (1) la nivelul ficatului, leziunile histopatologice sunt compuse predominant din celulele T citotoxice și plasmocite, (2) autoanticorpii circulanți (anti-nucleari, anti-mușchi neted, anti-tiroidă etc.; vezi mai jos), factorul reumatoid și hiperglobulinemia sunt frecvent întâlniți, (3) alte boli autoimune – precum tiroidita, artrita reumatoidă, anemia hemolitică autoimună, colita ulcerativă, glomerulonefrita membranoproliferativă, diabetul zaharat juvenil, boala celiacă și sindromul Sjögren – apar cu frecvență crescută la pacienții și rudele lor care prezintă hepatită autoimună, (4) haplotipuri de histocompatibilitate asociate cu boli autoimune, de exemplu HLA-B1, -B2, -DR3 și -DR4, precum și alele haplotipului DRB1, sunt comune la pacienții cu hepatită autoimună, (5) acest tip de hepatită cronică răspunde la terapia cu glucocorticoizi/imunosupresive, eficientă într-o gamă largă de afecțiuni autoimune.

Mecanismele imune celulare par a fi importante în patogeneza hepatitei autoimune. Studiile *in vitro* au sugerat că, la pacienții cu această afecțiune, limfocitele pot fi sensibilizate de proteinele membranei hepatocitare și distrug celulele hepatice. Anomaliile controlului imunoreglator asupra limfocitelor citotoxice (afectarea influenței reglatorii a celulelor T CD4+CD25+) pot juca, de asemenea, un rol important. Studiile privind predispoziția genetică la hepatita autoimună demonstrează că anumite haplotipuri sunt asociate cu boala, așa cum am enumerat anterior. Factorii declanșatori, influențele genetice și mecanismele citotoxice și imunoreglatoare implicate în acest tip de leziune hepatică rămân incomplet determinate.

Indiciile interesante în patogeneza hepatitei autoimune provin din observația că autoanticorpii circulanți sunt dominanți la pacienții cu această afecțiune. Printre autoanticorpii descriși la acești pacienți sunt anticorpii împotriva nucleilor [numiți anticorpi antinucleari (ANA), în special în modelele omogene] și a fibrelor musculare netede (numiți anticorpi anti-mușchi neted, împotriva actinei), anti-LKM (vezi mai jos), anticorpii împotriva „antigenului hepatic solubil/antigenului ficat pancreas" (direcționați împotriva proteinei supresive ARN de transfer uracil-guaninadezină), precum și anticorpii anti-receptor asialoglicoproteinei specifice ficatului (sau „lectina hepatică") și alte proteine ale membranei hepatocitului. Deși unele dintre acestea pot constitui markeri de diagnosticare utili, implicarea lor în patogeneza hepatitei autoimune nu a fost încă stabilită.

Mecanismele imune umorale au jucat un rol în manifestările hepatitei autoimune și idiopatice. Artralgiile, artrita, vasculita cutanată și glomerulonefrita apărute la pacienții cu hepatită autoimună par să fie mediate prin depunerea de complexe imune circulante în vasele țesutului afectat, urmată de activarea complementului, inflamație și leziunea țesutului. Deși în hepatita acută și cronică pot fi identificate complexe antigen-anticorp virale specifice, tipul complexelor imune în hepatita autoimună nu a fost încă stabilit.

Multe dintre *trăsăturile clinice* ale hepatitei autoimune sunt asemănătoare celor descrise pentru hepatita virală cronică. Debutul poate fi insidios sau brusc; inițial, poate fi asemănătoare, și poate fi confundată, cu hepatita virală

acută, antecedente de episoade recurente considerate „hepatită acută" nu sunt ceva neobișnuit. Unii pacienți cu hepatită autoimună prezintă simptome diferite; de obicei, este vorba de femei tinere sau de vârstă medie cu hiperglobulinemie și titru circulant crescut de ANA. Acesta este grupul cu caracteristici de lupus eritematos (LE) (inițial a fost numită hepatită „lupoidă") la care sunt frecvente și alte manifestări autoimune. Oboseala, starea generală de rău, anorexia, amenoreea, acneea, artralgiile și icterul sunt de asemenea comune. Ocazional, pot apărea artrita, erupțiile maculopapulare (inclusiv vasculita cutanată), eritemul nodos, colita, pleurezia, pericardita, anemia, azotemia și sindromul sicca (keratoconjunctivită, xerostomie). La unii pacienți, complicațiile cirozei ca ascita și edemul (asociate cu hipoalbuminemia), encefalopatia, hipersplenismul, coagulopatia sau sângerările variceale pot determina pacientul să meargă la medic.

Evoluția hepatitei autoimune poate fi variabilă. În cazul celor cu formă ușoară sau leziuni histologice limitate (de exemplu, necroza parțială, tip piecemeal, fără punți), progresia spre ciroză este limitată. În cazul celor cu hepatită autoimună simptomatică gravă (nivelul aminotransferazelor > 10 ori valoarea normală, hiperglobulinemie marcată, leziuni histologice „agresive" – necroza în punți sau colaps multilobular, ciroză), mortalitatea la 6 luni, fără terapie, poate atinge 40%. Această afecțiune severă apare în 20% dintre cazuri; istoricul natural al formei ușoare este variabil, adesea accentuat de remisiuni și agravări spontane. Semnele de prognostic nefavorabil includ prezența la examenul histologic a colapsului multilobular în momentul prezentării inițiale la medic și incapacitatea bilirubinei de a se ameliora în 2 săptămâni de terapie. Decesul poate fi cauzat de insuficiență hepatică, comă hepatică, alte complicații ale cirozei (de exemplu, hemoragie varicelor) și infecție intercurentă. Pentru pacienții cu ciroză, HCC poate fi o complicație tardivă (Cap. 50), dar care apare mai rar decât în cazul cirozei asociate cu hepatita virală.

Caracteristicile de laborator ale hepatitei autoimune sunt similare celor ale hepatitei virale cronice. Testele biochimice ale ficatului sunt anormale invariabil, dar nu se pot corela cu gravitatea clinică sau caracteristicile histopatologice în cazurile individuale. Mulți pacienți cu hepatită autoimună au un nivel seric normal de bilirubină, fosfatază alcalină și globuline și doar cu creșteri minime ale aminotransferazelor. Nivelurile serice ale AST și ALT sunt crescute și fluctuează între 100 și 1 000 de unități. În cazurile grave, nivelul bilirubinei serice este crescut moderat [51-171 μmol/L (3-10 mg/dL)]. Hipoalbuminemia apare la pacienții cu boală foarte activă sau avansată. Nivelul fosfatazei alcaline în ser poate fi crescut moderat sau aproape normal. La un număr mic de pacienți, apar creșteri marcate al activității fosfatazei alcaline; la acești pacienți, trăsăturile clinice și de laborator se suprapun peste cele ale cirozei biliare primare (Cap. 42). Timpul de protrombină este adesea prelungit, în special în faza tardivă a bolii sau pe durata fazelor active.

Hipergamaglobulinemia (> 2,5 g/dL) este comună în hepatita autoimună, ca și factorul reumatoid. Așa cum am menționat mai sus, autoanticorpii circulanți sunt, de asemenea, prevalenți. Cei mai caracteristici sunt ANA într-un model omogen de colorație. Anticorpii anti-mușchi neted sunt mai puțin specifici, observați la fel de frecvent ca în hepatita virală cronică. Din cauza nivelurilor mari de globuline circulante la anumiți pacienți cu hepatită autoimună, acestea se pot lega nespecific în imunotestele în fază solidă pentru anticorpi virali. Acest lucru a fost recunoscut cel mai adesea în testele pentru anticorpi anti-virus hepatitic C, așa cum am menționat anterior. De fapt, studiile autoanticorpilor în hepatita autoimună au dus la recunoașterea noilor categorii de hepatită autoimună. *Hepatita autoimună de tip I* este sindromul clasic care apare la femeile tinere, asociat cu hiperglobulinemie marcată, ANA circulanți, HLA-DR3 sau HLA-DR4 (în special B8-DRB1*03). De asemenea, asociați hepatitei autoimune tip 1 sunt autoanticorpii împotriva actinei, precum și anticorpii antineutrofilici citoplasmatici perinucleari atipici (pANCA).

Hepatita autoimună tip II, adesea întâlnită la copii, mai comună la populațiile mediteraneene, legată de haplotipurile HLA-DRB1 și HLA-DQB1, este asociată cu anti-LKM și nu cu ANA. De fapt, anti-LKM reprezintă un grup eterogen de anticorpi. În hepatita autoimună tip II, anticorpul este anti-LKM1, direcționat împotriva citocromului P450 2D6. Este același anti-LKM întâlnit la pacienții cu hepatită cronică C. Anti-LKM2 apare în hepatita indusă de medicamente, iar anti-LKM3 apare la pacienții cu hepatită cronică D. Un alt anticorp observat în hepatita autoimună tip II este îndreptat împotriva ciclodeaminazo-formiminotransferazei citosol hepatic (citosol 1 anti-hepatic). Mai controversată este o a treia categorie de hepatită autoimună, *hepatita autoimună tip III*. Acestor pacienți le lipsește ANA și anti-LKM1, dar au anticorpi circulanți împotriva antigenului hepatic solubil/antigenului pancreatic hepatic. Majoritatea acestor pacienți sunt femei și au trăsături clinice similare, poate chiar mai severe, cu cele ale pacienților cu hepatită autoimună tip I. Hepatita autoimună tip III nu pare să reprezinte o categorie distinctă; dimpotrivă, face parte din grupul hepatitei autoimune tip I; această subcategorie nu a fost acceptată de toți specialiștii.

Anomaliile descoperite la biopsia hepatică sunt similare celor descrise în hepatita virală cronică. Expansiunea căilor portale și extinderea dincolo de placa de hepatocite periportale în parenchim (*hepatită de interfață* sau *necroză tip piecemeal*) reprezintă un infiltrat celular mononuclear care în hepatita autoimună poate include și plasmocite. Activitatea necroinflamatorie caracterizează parenchimul lobular, iar dovezile de regenerare hepatocelulară sunt reflectate de formarea de „rozete", platforme de hepatocite îngroșate și „pseudolobuli" regenerativi. Fibroza septală, fibroza în punți și ciroza sunt frecvente. Leziunea canalului biliar și granuloamele sunt rar întâlnite; cu toate acestea, unii pacienți care prezintă hepatită autoimună au trăsături histologice,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

biochimice și serologice care se suprapun pe cele ale cirozei biliare primare (Cap. 42).

CRITERII DE DIAGNOSTIC

Un grup internațional de specialiști a propus un set de criterii pentru stabilirea diagnosticului de hepatită autoimună. Excluderea bolii hepatice cauzată de boli genetice, hepatită virală, medicamente hepatotoxice și alcool este strâns legată de criteriile de diagnosticare ca: hiperglobulinemia, autoanticorpii și trăsăturile histologice caracteristice. Grupul internațional a sugerat, de asemenea, un sistem cuprinzător de punctaj care, rareori necesar pentru cazurile tipice, poate fi util în lipsa manifestărilor caracteristice. Factorii care pledează în favoarea diagnosticului includ sexul feminin, creșterea predominantă a aminotransferazei, prezența și nivelul crescut de globuline, prezența anticorpilor antinucleari, antimușchi neted, LKM1 și a altor autoanticorpi, alte afecțiuni autoimune, trăsături histologice caracteristice (hepatită de interfață, plasmocite, rozete), markerii HLA DR3 sau DR4 și răspunsul la tratament (vezi în continuare). Elementele împotriva diagnosticului sunt: creșterea fosfatazei alcaline, anticorpii antimitocondriali, markerii hepatitei virale, istoricul medicamentelor hepatotoxice sau alcoolul excesiv, dovezi histologice ale leziunii canalului biliar sau trăsături histologice atipice ca infiltrare cu grăsime, supraîncărcare cu fier și incluziunile virale.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Timpuriu în evoluția hepatitei cronice, hepatita autoimună poate semăna cu *hepatita virală acută* (Cap. 38). Fără o evaluare histologică, hepatita cronică severă nu poate fi diferențiată ușor, pe baza criteriilor clinice și biochimice, de hepatita cronică ușoară. În adolescență, *boala Wilson* (Cap. 42) se poate manifesta prin simptome ale hepatitei cronice cu mult timp înainte de apariția manifestărilor neurologice și de formare a inelelor Kayser-Fleischer. În această grupă de vârstă, ceruloplasmina serică și cuprul seric și urinar, plus măsurarea nivelului de cupru hepatic vor stabili diagnosticul corect.

Ciroza criptogenică sau *postnecrotică* și *ciroza biliară primitivă* (Cap. 42) au aceleași trăsături clinice ca hepatita autoimună, dar atât hepatita alcoolică (Cap. 41), cât și steatohepatita nealcoolică (Cap. 44) pot avea multe trăsături comune cu hepatita autoimună. Anamneza și evaluările biochimice, serologice și histologice sunt de obicei suficiente pentru a permite acestor entități să fie diferențiate de hepatita autoimună. Bineînțeles, diferențierea dintre hepatita autoimună și cea virală cronică nu este întotdeauna clară, în special în cazul pacienților cu boală autoimună sau atunci când autoanticorpii apar la pacienții cu afecțiune virală. Mai mult, prezența manifestărilor extrahepatice precum artrita, vasculita cutanată sau pleurita – ca să nu mai vorbim de autoanticorpii circulanți – poate cauza confuzia cu *boli reumatologice*, precum artrita reumatoidă și lupusul eritematos sistemic. Existența trăsăturilor clinice și biochimice ale bolii hepatice necroinflamatorii progresive poate deosebi hepatita cronică de celelalte afecțiuni, care nu sunt asociate bolii hepatice severe.

În sfârșit, uneori, simptomele hepatitei autoimune se suprapun trăsăturilor afecțiunilor biliare autoimune, ca ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară (Cap. 42 și 45) sau chiar, mai rar, colangita autoimună cu anticorpi antimitocondriali negativi. Aceste sindroame sunt greu de clasificat, iar răspunsul la terapie poate fi adesea factorul determinant în stabilirea diagnosticului.

TRATAMENT Hepatita autoimună

Pilonul principal al managementului hepatitei autoimune este tratamentul cu glucocorticoizi. Câteva studii clinice controlate au descoperit că această terapie conduce la ameliorare simptomatică, clinică, biochimică și histologică, precum și la creșterea speranței de viață. Se poate aștepta un răspuns terapeutic la 80% dintre pacienți. Din păcate, nu s-a dovedit că tratamentul împiedică evoluția finală spre ciroză; cu toate acestea, s-au întâlnit cazuri de vindecare a fibrozei și a cirozei în cazul pacienților care răspund la tratament. Deși unii specialiști susțin utilizarea prednisolonului (metabolitul hepatic al prednisonului), prednisonul este la fel de eficient și recomadat de numeroși experți. Terapia poate fi începută cu 20 mg/zi, însă doza inițială recomandată în Statele Unite este de 60 mg/zi. Această doză înaltă este redusă treptat pe durata unei luni până la o doză de menținere de 20 mg/zi. O abordare alternativă, dar eficientă, este începerea cu jumătate din doza de prednison (30 mg/zi) împreună cu azatioprină (50 mg/zi). Menținând doza de azatioprină la 50 mg/zi, doza de prednison este redusă pe durata unei luni la 10 mg/zi. Avantajul combinației este reducerea, pe timpul celor 18 luni de terapie, a complicațiilor grave, care pun în pericol viața, ale terapiei cu steroizi de la 66% la 20%. În tratamente combinate, 6-mercaptopurina poate fi înlocuitorul promedicamentului său, azatioprină, dar acest lucru este rareori necesar. Azatioprina singură nu este, totuși, eficientă în obținerea remisiunii, și nici terapia glucocorticoidică în zile alternative. Experiența limitată în cazul budesonidului pentru pacienții fără ciroză sugerează că acest medicament fără efecte secundare steroidiene poate fi eficient. Deși s-a dovedit că terapia poate fi eficientă pentru hepatita autoimună gravă (AST ≥ 10 x limita superioară a normalului sau ≥ 5 x limita superioară a normalului în strânsă legătură cu globulina serică mai mare sau egală cu valoarea dublă a normalului; necroza în punte sau necroza multilobulară la biopsia ficatului, prezența simptomelor), nu

este indicată în formele ușoare de hepatită cronică, iar eficacitatea nu a fost stabilită pentru hepatita autoimună ușoară sau asimptomatică.

Ameliorarea stării de oboseală, a anorexiei, a irascibilității și a icterului tinde să apară în câteva zile, chiar săptămâni; ameliorarea biochimică apare pe durata tratamentului de câteva săptămâni la câteva luni, cu o scădere a nivelurilor de bilirubină serică și globuline, și creșterea albuminei serice. Nivelurile aminotransferazelor serice scad de obicei prompt, dar ameliorarea nivelurilor AST și ALT singure nu par a reprezenta markeri de încredere ai recuperării pacientului; îmbunătățirea histologică, caracterizată prin scăderea infiltrației mononucleare și a necrozei hepatocelulare, poate fi întârziată 6-24 de luni. Cu toate acestea, dacă sunt interpretate cu atenție, nivelurile aminotransferazelor reprezintă indicatori valoroși ai activității bolii; mulți specialiști *nu* recomandă biopsii hepatice seriate pentru evaluarea succesului terapeutic sau pentru a ghida decizia de modificare sau întrerupere a tratamentului. Rapiditatea răspunsului este mult mai comună la pacienții în vârstă (≥ 69 de ani) și la cei cu HLA DBR1*04; deși persoanele care răspund rapid pot evolua mai puțin încet spre ciroză și transplant de ficat, acestea sunt la fel de expuse posibilității de recidivă posttratament ca și cele care răspund mai lent. Terapia trebule continuată cel puțin 12-18 luni. După diminuarea treptată și întreruperea terapiei, probabilitatea de recidivă este de cel puțin 50%, chiar dacă histologia posttratament s-a îmbunătățit până la hepatită cronică ușoară, și majoritatea pacienților necesită tratament de menținere pe durată nedeterminată. Continuarea administrării de azatioprină în monoterapie (2 mg/kgcorp zilnic), după încetarea terapiei cu prednison, poate reduce frecvența recidivelor.

În cazurile refractare din punct de vedere medical, trebuie să se încerce intensificarea monoterapiei cu glucocorticoid în doze mari (60 mg/zi) sau combinația glucocorticoid (30 mg/zi) plus doze mari de azatioprină (150 mg/zi). După o lună, dozele de prednison pot fi reduse cu 10 mg pe lună, iar azatioprina cu 50 mg/lună până la doza de menținere. Pacienții refractari la acest regim pot fi tratați cu ciclosporină, tacrolimus sau micofenolat mofetil; totuși, în prezent, doar rapoarte episodice amintesc de acest tip de abordare. În cazul unui tratament medical eșuat sau când hepatita cronică evoluează spre ciroză și se asociază cu complicații grave ale decompensării hepatice, singura salvare este transplantul de ficat (Cap. 46); eșecul ameliorării bilirubinei după 2 săptămâni de tratament trebuie să determine luarea promptă în considerare a transplantului de ficat. Recurența hepatitei autoimune în noul ficat este foarte rară în majoritatea studiilor, dar în altele este 30-40%.

MULȚUMIRI

Dr. Kurt J. Isselbacher a contribuit la acest capitol în celelalte ediții ale *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 41

BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Mark E. Mailliard ■ Michael F. Sorrell

Ingestia cronică și excesivă de alcool este una dintre cauzele majore ale bolii hepatice. Per capita, consumul de alcool și cazurile de ciroză au crescut în ultima decadă în Marea Britanie și Rusia, dar au scăzut în multe țări dezvoltate inclusiv în Statele Unite.Patologia bolii hepatice alcoolice constă din trei mari leziuni, lezarea existând rar în formă pură: (1) ficatul gras, (2) hepatita alcoolică și (3) ciroza. Ficatul gras este prezent la > 90% dintre consumatorii cronici de alcool. Un procent mult mai mic dintre marii alcoolici va evolua spre hepatită alcoolică, considerată un precursor al cirozei. Prognosticul bolii hepatice alcoolice grave este sumbru; mortalitatea pacienților cu hepatită alcoolică concomitentă cu ciroza este de aproximativ 60% la 4 ani.Deși alcoolul este considerat o hepatotoxină directă, doar 10-20% dintre alcoolici vor dezvolta hepatită alcoolică. Explicația pentru acest paradox aparent este neclară, dar implică interacțiunea complexă a factorilor facilitanți, precum frecvența consumului, dieta și sexul.

ETIOLOGIE ȘI PATOGENIE

Cantitatea și durata consumului de alcool sunt cei mai importanți factori de risc implicați în dezvoltarea bolii hepatice alcoolice (**Tabelul 41-1**). Rolurile tipului de băutură, adică vin, bere sau băuturi spirtoase și pattern-ul consumului de alcool (zilnic versus un consum episodic și mult cantitativ) sunt mai puțin clare. Evoluția afectării hepatice dincolo de etapa de ficat gras pare să necesite factori de risc adiționali care nu sunt complet definiți. Deși există predispoziție genetică pentru alcoolism și genele candidatului pentru steatoză hepatică și fibroză, sexul este un puternic determinant pentru boala hepatică alcoolică. Femeile sunt mai susceptibile la leziunea hepatică alcoolică în comparație cu bărbații. Ele dezvoltă boli hepatice avansate cu mult mai puțin consum de alcool. În general, timpul necesar pentru a dezvolta boala hepatică este direct legat de cantitatea de alcool consumată. Este util de înțeles în estimarea consumului de alcool că o bere, 100 mL de vin sau 30 mL de băuturi spirtoase 80%, toate conțin 12 g de alcool.

TABEL 41-1

FACTORI DE RISC PENTRU BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

FACTOR DE RISC	COMENTARIU
Cantitate	La bărbați, 40-80 g/zi de etanol produc ficatul gras, 160 g/zi pe o perioadă de 10-20 de ani determină hepatită sau ciroză. Doar 15% dintre alcoolici dezvoltă boală hepatică alcoolică.
Sex	Femeile prezintă o susceptibilitate crescută pentru boala hepatică alcoolică la cantități de > 20 g/zi, două băuturi pe zi sunt probabil sigure.
Hepatita C	Infecția cu HCV concomitentă cu boala hepatică alcoolică este asociată cu vârsta mai tânără pentru severitate, histologie mai avansată, scăderea ratei de supraviețuire.
Genetică	Polimorfismul genetic poate include dehidrogenaza alcoolică, citocromul P4502E1 și pe cele asociate cu alcoolismul (studii gemene).
Malnutriție	Leziunea alcoolică nu necesită malnutriție, dar obezitatea și ficatul gras din cauza efectului carbohidraților asupra controlului transcripțional al sintezei de lipide și al transportului pot fi factori contributori. Trebuie acordată o atenție sporită suportului nutrițional.

Pragul pentru dezvoltarea bolii hepatice alcoolice la bărbați este un consum de > 60–80 g/zi de alcool pentru 10 ani, în timp ce femeile au un risc crescut de a dezvolta leziuni similare hepatice prin consumul a 20–40 g/zi. Ingestia a 160 g/zi este asociată cu un risc de 25 de ori mai mare de a dezvolta ciroză alcoolică. Diferențele dependente de sex rezultă dintr-o slabă înțelegere a efectelor estrogenului și a metabolismului alcoolului. S-a demonstrat că dieta, în

special o creștere a lezării hepatice prin multe grăsimi sau efectul protector al cafelei, are un rol important în dezvoltarea procesului patogenic.

Infecția cronică cu virusul hepatitic C (HCV) (Cap. 40) este o comorbiditate importantă în progresia bolii hepatice alcoolice spre ciroză la consumatorii cronici și excesivi de alcool. Chiar consumul moderat de alcool, 20-50 g/zi, crește riscul de ciroză și cancer hepatocelular la persoanele infectate cu HCV. Pacienții cu boală hepatică alcoolică și cu infecție cu HCV dezvoltă boli hepatice decompensate la o vârstă mai tânără și au o rată de supraviețuire globală mai scăzută. Creșterea depozitelor hepatice de fier și, rareori, porfiria cutanată tardivă pot apărea ca o consecință a proceselor lezionale suprapuse, secundare consumului de alcool și infecției cu HCV. În plus, aportul de alcool > 50 g/zi la pacienții infectați cu HCV scade eficacitatea tratamentului antiviral bazat pe interferon.

Patogeneza leziunii hepatice alcoolice este incomplet cunoscută. Alcoolul este o hepatotoxină directă, dar ingestia de alcool inițiază o varietate de răspunsuri metabolice care influențează răspunsul hepatotoxic final. Conceptul inițial al malnutriției ca mecanism patogenic major a fost înlocuit de înțelegerea că metabolizarea hepatică a alcoolului inițiază un proces patogenic care include producerea de proteine-aldehide toxice, generarea de echivalenți reducători care promovează lipogeneza și inhibarea oxidării acizilor grași. Endotoxinele, stresul oxidativ, activitatea imunologică și eliberarea citokinelor proinflamatorii contribuie la formarea leziunii hepatice (**Fig. 41-1**). Interacțiunea complexă dintre celulele intestinale și cele hepatice este crucială pentru leziunile hepatice mediate de alcool. Factorul de necroză tumorală α (TNF-α) și endotoxemia derivată din intestin facilitează apoptoza hepatocitelor și necroza. Activarea celulelor stelate și a producției de colagen sunt evenimente esențiale în fibrogeneza hepatică. Fibroza rezultată determină dezorganizarea arhitecturii ficatului în urma ingestiei cronice de alcool.

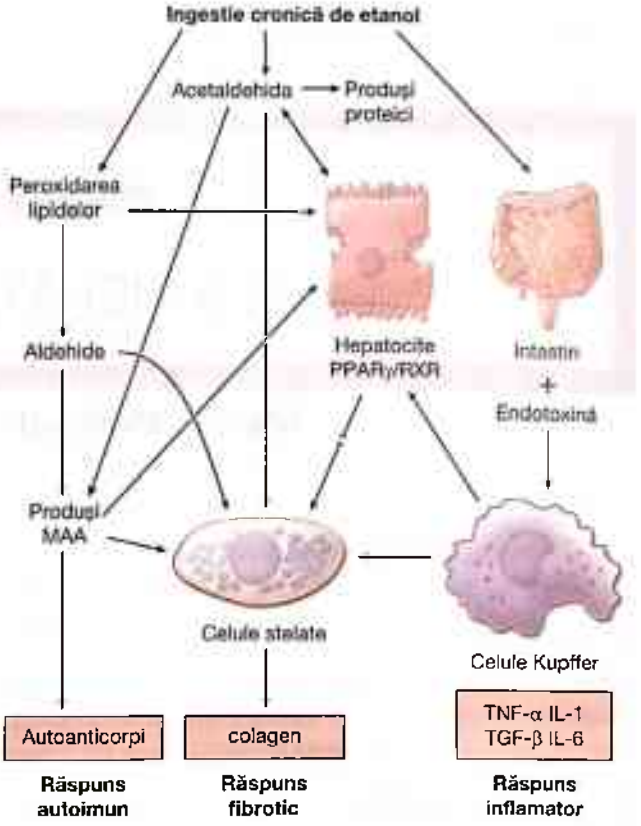


FIGURA 41-1
Patogeneza biomedicală și celulară a leziunii hepatice secundare ingestiei cronice de etanol. MAA, acetaldehida-malondialdehidă, TNF, factorul de necroză tumorală, IL, interleukină, TGF, factorul de creștere și transformare. PPAR, receptorul activat al proliferării peroxizomului, RXR, receptorul retinoid X.

PATOLOGIE

Ficatul are un repertoriu limitat de răspuns la leziune. Ficatul gras este răspunsul histologic inițial și cel mai frecvent la stimulii hepatotoxici, inclusiv ingestia excesivă de alcool. Acumularea de grăsime în hepatocitele perivenulare coincide cu locația dehidrogenazei alcoolice, principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea alcoolului. Continuând ingestia de alcool, se acumulează grăsime în întregul lob hepatic. În pofida schimbărilor grăsoase extinse și a denaturării hepatocitelor cu grăsime macroveziculară, oprirea consumului de alcool determină normalizarea arhitecturii hepatice și a conținutului de grăsime din ficat. Ficatul gras alcoolic a fost în mod tradițional considerat ca fiind în întregime benign, dar similar cu spectrul bolii ficatului gras nealcoolic (Cap. 44), apariția steatohepatitei și a anumitor caracteristici patologice, cum ar fi mitocondriile gigantice, fibroza perivenulară și grăsimea macrovesiculară pot fi asociate cu leziuni hepatice progresive.

Tranziția de la ficatul gras spre dezvoltarea hepatitei alcoolice este neclară. Semnul distinctiv al hepatitei alcoolice este leziunea hepatocitului caracterizată de degenerarea prin balonizare, necroză neuniformă, infiltrat polimorfonuclear și fibroză în spațiul perivenular și perisinusoidal Disse. Corpii Mallory sunt adesea prezenți în cazurile floride, dar nu sunt nici specifici și nici necesari pentru stabilirea diagnosticului. Hepatita alcolică este considerată precursorul apariției cirozei. Totuși, asemeni ficatului gras, este potențial reversibilă la oprirea ingestiei de alcool. Ciroza este prezentă la 50% dintre pacienții cu biopsie ce dovedește hepatita alcoolică și regresia ei este incertă chiar și în cazul abstinenței.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice ale ficatului gras alcoolic sunt subtile și, în mod caracteristic, sunt descoperite ca o consecință a vizitei pacientului pentru o problemă aparent fără legătură. Hepatomegalia nesuspectată anterior este de multe ori

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

singura constatare clinică. Ocazional, pacienții cu ficat gras se prezintă cu disconfort în hipocondrul drept, greață și, rareori, icter. Diferențierea dintre ficatul gras alcoolic și ficatul gras nealcoolic este dificilă dacă nu este stabilit un istoric corect al ingestiei de alcool. În fiecare caz în care boala hepatică este prezentă, trebuie obținută o istorie atentă și sensibilă a consumului de alcool. Întrebările standard, validate, identifică cu precizie problemele legate de consumul de alcool. Hepatita alcoolică este asociată cu o gamă largă de caracteristici clinice. Febra, angioamele în formă de păianjen, icterul și durerile abdominale simulând un abdomen acut reprezintă capătul extrem al spectrului, în timp ce mulți pacienți vor fi total asimptomatici. Hipertensiunea portală, ascita sau sângerarea variceală pot apărea în absența cirozei. Recunoașterea caracteristicilor clinice de hepatită alcoolică este esențială pentru inițierea unui diagnostic eficient și adecvat și a unei strategii terapeutice. Este important să se cunoască faptul că pacienți cu ciroză alcoolică prezintă adesea caracteristici clinice identice cu ale altor cauze de ciroză.

TESTE DE LABORATOR

Pacienții cu boala hepatică alcoolică sunt adesea identificați prin teste screening de rutină. Anomaliile de laborator tipice observate în ficatul gras sunt nespecifice și includ creșteri modeste ale aspartat aminotransferazei (AST), ale alanin aminotransferazei (ALT) și ale γ-glutamil transpeptidazei (GGTP), însoțite de hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie și, ocazional, hiperbilirubinemie. În hepatita alcoolică, spre deosebire de alte cauze de ficat gras, AST și ALT sunt de obicei crescute de două până la de șapte ori. Acestea sunt rareori > 400 U/L și raportul AST/ALT > 1 (**Tabelul 41-2**). Hiperbilirubinemia este frecventă și este acompaniată de creșteri moderate ale nivelului fosfatazei alcaline. Modificări ale funcției sintetice a hepatocitelor indică o afecțiune mai gravă. Hipoalbuminemia și coagulopatia sunt frecvente în afecțiunea hepatică avansată. Ecografia este utilă în detectarea infiltrării grăsoase a ficatului și în determinarea diametrelor hepatice. Demonstrarea prin ecografie a fluxului venos portal inversat, a ascitei și a colateralelor abdominale indică o leziune hepatică severă, cu un potențial scăzut de reversibilitate a bolii hepatice.

TABEL 41-2

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL FICATULUI GRAS ALCOOLIC ȘI AL HEPATITEI ALCOOLICE

TEST	COMENTARIU
AST	Mărită de două până la de șapte ori, < 400 U/L, mai mare decât ALT
ALT	Mărită de două până la de șapte ori, < 400 U/L
AST/ALT	De obicei > 1
GGTP	Nespecifică pentru alcool, ușor inductibilă, mărită în toate formele de ficat gras
Bilirubină	Poate fi marcat mărită în hepatita alcoolică, în ciuda creșterii modeste a fosfatazei alcaline
PMN	Dacă > 5 500/μL, prezice o hepatită alcoolică severă când funcția discriminată > 32

Abrevieri: ALT, alanin aminotransferază; AST, aspartat aminotransferază; GGTP, gama glutamil transpeptidază; PMN, celule polimorfonucleare.

PROGNOSTIC

Bolnavii în stare gravă, cu hepatită alcoolică, au rata de mortalitate pe termen scurt (30 de zile) > 50%. Hepatita alcoolică severă este marcată de coagulopatie (timp de protrombină crescut > 5 s), anemie, concentrația serică de albumină < 25 g/L (2,5 mg/dL), bilirubinemie > 137 μmol/L (8 mg/dL), insuficiență renală și ascită. Funcția discriminantă calculată ca 4,6 x [prelungirea timpului de protrombină de control de mai sus (secunde)] + bilirubina serică (mg/dl) poate identifica pacienții cu un prognostic rezervat (funcția discriminantă > 32). Scorul Model for End-Stage Liver Disease (MELD, Cap. 46) ≥ 21 este, de asemenea, asociat cu o mortalitate semnificativă în hepatita alcoolică. Prezența ascitei, a hemoragiilor variceale, a encefalopatiei profunde sau a sindromului hepatorenal prezice un prognostic sumbru. Stadiul patologic al leziunii poate fi de ajutor în prezicerea prognosticului. Biopsia hepatică ar trebui să fie efectuată ori de câte ori este posibil pentru a confirma diagnosticul, pentru a stabili posibila reversibilitate a bolii hepatice și pentru a ghida deciziile terapeutice.

TRATAMENT Boala hepatică alcoolică

Abstinența completă de la alcool este piatra de temelie în tratamentul bolii hepatice alcoolice. Îmbunătățirea supraviețuirii și posibila reversibilitate a leziunii histologice, indiferent de prezentarea clinică inițială sunt, asociate cu evitarea totală a ingestiei de alcool. Trimiterea pacienților la consilieri cu experiență în consumul de alcool și/sau programe de tratament pentru alcool ar trebui să fie ceva obișnuit în managementul pacienților cu boli hepatice alcoolice. Atenția ar trebui să fie îndreptată spre statusul nutrițional și psihosocial din timpul perioadei de evaluare și tratament. Din cauza datelor care sugerează că mecanismele patogenice din hepatita alcoolică implică eliberarea de citokine și perpetuarea leziunii prin procese imunologice, glucocorticoizii au fost pe larg evaluați pentru tratamentul hepatitei alcoolice. Pacienții cu hepatită alcoolică severă, definită ca funcție discriminantă > 32 sau MELD > 20, ar trebui să primească prednison 40 mg/zi sau prednisolon 32 mg/zi, timp de 4 săptămâni, urmat de o scădere treptată a dozei (**Fig. 41-2**). Criteriile

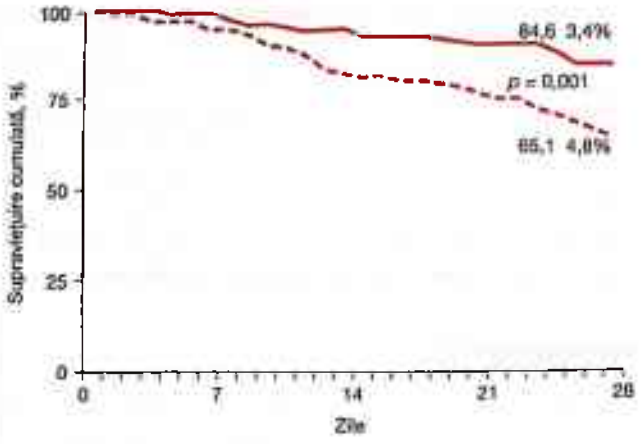


FIGURA 41-2
Efectul terapiei cu glucocorticoizi pentru hepatita alcoolică severă asupra supraviețuirii pe termen scurt: rezultatele unei metaanalize a datelor din trei studii. Prednisolon, linia continuă; placebo, linia punctată (Adaptată din Mathurin et al; *J Hepatol* 36:480, 2002, cu permisiunea Elsevier Science).

de excludere includ sângerarea gastrointestinală activă, insuficiența renală sau pancreatita. Femeile cu encefalopatie cauzată de hepatita alcoolică severă pot fi în mod particular canditate potrivite pentru glucocorticoizi. Un scor Lillle > 0,45, din http://www.lillemodel.com, utilizează variabile pretratament plus modificarea, în bilirubina totală din ziua a șaptea, de glucocorticoizi pentru a identifica pacienții care nu răspund la terapie.

Rolul expresiei TNF-α și al activității receptorului în leziunea hepatică alcoolică a condus la examinarea inhibării TNF ca o alternativă la glucocorticoizi pentru hepatita alcoolică severă. Inhibitorul TNF nespecific, pentoxifilina, a demonstrat o îmbunătățire a supraviețuirii în terapia pentru hepatita alcoolică severă (**Fig. 41-3**). Anticorpii

FIGURA 41-3
Algoritm de tratament pentru hepatita alcoolică. Pacienții cu hepatită alcoolică severă identificați după funcția discriminantă calculată > 32 (vezi text) , în absența hemoragiilor gastrointestinale și a infecțiilor, ar fi candidați pentru administrarea de glucocorticoizi sau de pentoxifilină.

monoclonali care neutralizează TNF-α seric nu ar trebui utilizați în hepatita alcoolică deoarece studii recente au raportat creșterea deceselor secundare infecțiilor și insuficienței renale. Din cauza mortalității chirurgicale excesive și a ratelor ridicate de recidivă după transplant, pacienții cu hepatită alcoolică nu sunt candidați pentru transplantul de ficat imediat. Candidatura pentru transplant a acestor pacienți ar trebui să fie reevaluată după o perioadă definită de abstinență.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 42

CIROZA ȘI COMPLICAȚIILE SALE

Bruce R. Bacon

Ciroza este o afecțiune care este definită histopatologic și are o varietate de manifestări clinice și complicații, unele dintre ele fiind amenințătoare de viață. În trecut s-a crezut că ciroza nu este niciodată reversibilă; totuși, a devenit evident că, atunci când leziunea de bază care determină ciroza a fost înlăturată, poate apărea o inversare a fibrozei. Acest lucru este cel mai evident cu tratamentul cu succes al hepatitei cronice cu virus C; totuși, inversarea fibrozei este observată și la pacienții cu hemocromatoză care au fost tratați cu succes, și la pacienții cu boală hepatică alcoolică care au întrerupt consumul de alcool.

Indiferent de cauza cirozei, caracteristicile patologice constau în dezvoltarea fibrozei până la punctul în care există o deformare arhitecturală cu formarea de noduli de regenerare. Aceasta are ca rezultat o scădere a masei hepatocelulare și, prin urmare, și a funcției și o alterare a fluxului sangvin. Inducția fibrozei apare cu activarea celulelor hepatice stelate, rezultând formarea de cantități mari de colagen și de alte componente ale matricei extracelulare.

Caracteristicile clinice ale cirozei sunt rezultatul modificărilor patologice și reflectă severitatea bolii hepatice. Cei mai mulți hepatopatologi oferă o evaluarea a gradului și stadiului când examinează probele de biopsie hepatică. Aceste scheme de gradare și stadializare variază între diferite stări de boală și au fost create pentru multe afecțiuni, inclusiv hepatita virală cronică, boala ficatului gras nonalcoolic și ciroza biliară primitivă. Fibroza avansată include de obicei punți de fibroză cu noduli, desemnate ca stadiul 3, și ciroză desemnată ca stadiul 4. Pacienții cu ciroză au grade variate ale funcției hepatice compensate și clinicienii trebuie să diferențieze între cei care au ciroză compensată, stabilă, și cei care au ciroză decompensată. Pacienții care au dezvoltat complicații ale bolii lor hepatice și s-au decompensat ar trebui luați în considerare pentru transplant hepatic. Multe dintre complicațiile cirozei vor necesita terapie specifică. *Hipertensiunea portală* este o complicație semnificativă a cirozei decompensate și este responsabilă pentru dezvoltarea ascitei și a sângerărilor varicelor esofagogastrice, două complicații care indică ciroza decompensată. Pierderea funcției hepatocelulare determină icter, tulburări de coagulare și hipoalbuminemie și contribuie la cauzele de encefalopatie portosistemică. Complicațiile cirozei sunt practic aceleași, indiferent de etiologie. Totuși, este util de clasificat pacienții în funcție de cauza bolii hepatice (Tabelul 42-1); pacienții pot fi împărțiți în grupe mari, cu ciroză alcoolică, ciroză dată de hepatita virală cronică, ciroza biliară și alte cauze mai puțin frecvente precum ciroza cardiacă, ciroza criptogenică și alte cauze diverse.

TABEL 42-1

CAUZE DE CIROZĂ

Alcoolism	Ciroza cardiacă
Hepatita virală cronică	Boli hepatice metabolice ereditare
Hepatita B	Hemocromatoza
Hepatita C	Boala Wilson
Hepatita autoimună	Deficit de α1 antitripsină
Steatohepatita nonalcoolică	Fibroza chistică
Ciroza biliară	Ciroza criptogenică
Ciroza biliară primitivă	
Colangita primară sclerozantă	
Colangiopatia autoimună	

CIROZA ALCOOLICĂ

Consumul excesiv, cronic de alcool poate determina diferite tipuri de boală cronică hepatică precum ficatul gras alcoolic, hepatita alcoolică și ciroza alcoolică. Mai mult, utilizarea excesivă a alcoolului poate contribui la lezarea hepatică la pacienții cu alte boli hepatice precum hepatita

Scanned with OKEN Scanner

C, hemocromatoza și boala ficatului gras legată de obezitate. Consumul cronic de alcool poate produce fibroză în absența inflamației și/sau a necrozei concomitente. Fibroza poate fi centrolobulară, pericelulară sau periportală. Când fibroza atinge un anumit grad apare o întrerupere a arhitecturii hepatice normale și o înlocuire a celulelor hepatice cu noduli de regenerare. În ciroza alcoolică, nodulii au de obicei < 3 mm în diametru, această formă de fibroză fiind numită *micronodulară*. La întreruperea consumului de alcool se pot forma noduli mai mari, rezultând o ciroză mixtă micro- și macronodulară.

Patogeneză

Alcoolul este cel mai frecvent drog utilizat în Statele Unite și mai mult de două treimi dintre adulți beau alcool în fiecare an. Treizeci la sută au consumat alcool în cantitate mare în ultima lună și peste 7% dintre adulți consumă regulat mai mult de două băuturi pe zi. Din păcate, mai mult de 14 milioane de adulți din Statele Unite îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru abuzul sau dependența de alcool. În Statele Unite, boala hepatică cronică este a zecea cea mai frecventă cauză de deces la adulți și ciroza alcoolică determină aproximativ 40% din decesele date de ciroză.

Etanolul este în principal absorbit în intestinul subțire și, într-un grad mai mic, în stomac. Dehidrogenaza gastrică alcoolică (ADH) inițiază metabolismul alcoolului. Trei sisteme enzimatice explică metabolismul alcoolului în ficat. Acestea includ ADH citosolic, sistemul de oxidare microzomal al alcoolului (MEOS) și catalaza peroxizomală. Cea mai mare parte a oxidării alcoolului se petrece prin ADH cu formarea acetaldehidei, care este o moleculă înalt reactivă ce poate avea efecte multiple. Într-un final, acetaldehida este metabolizată la acetat prin aldehid dehidrogenază (ALDH). Aportul de etanol crește acumularea intracelulară de trigliceride prin creșterea aportului de acizi grași și prin reducerea oxidării acizilor grași și secreția de lipoproteine. Sinteza proteinelor, glicozilarea și secreția sunt afectate. Deteriorarea oxidativă a membranelor hepatocitelor apare din cauza formării de specii reactive de oxigen, acetaldehida este o moleculă înalt reactivă care se combină cu proteinele pentru a forma compuși proteină-acetaldehidă. Acești compuși pot interfera cu activitatea enzimelor specifice, inclusiv formarea microtubulilor și traficul hepatic proteic. Odată cu afectarea hepatocitară inediată de acetaldehidă, anumite specii reactive de oxigen pot rezulta prin activarea celulelor Kupffer. Ca rezultat, citokinele profibrogenice sunt produse și inițiază și perpetuează activarea celulelor stelate, având ca rezultat producția în exces de colagen și matrice extracelulară. Țesutul conjunctiv apare și în zona periportală, și în cea pericentrală și conectează eventual triadele portale cu venele centrale formând noduli de regenerare. Apare pierderea hepatocitelor și, cu creșterea producției și depozitării de colagen împreună cu continuarea distrugerii hepatocitelor, ficatul se contractă și se micșorează. În general, acest proces are loc în decurs de ani până la decade și necesită leziuni repetate.

Manifestări clinice

Diagnosticul de boală hepatică necesită un istoric precis în ceea ce privește atât cantitatea, cât și durata consumului de alcool. Pacienții cu boală hepatică alcoolică se pot prezenta cu simptome nespecifice precum durere vagă în hipocondrul drept, febră, greață și vărsături, diaree, anorexie și stare de rău. Alternativ, ei se pot prezenta cu mai multe complicații specifice bolii cronice de ficat, incluzând ascită, edeme sau hemoragia tractului gastrointestinal (GI) superior. Multe cazuri se prezintă accidental la autopsie sau la chirurgia electivă. Alte manifestări clinice includ dezvoltarea icterului și a encefalopatiei. Debutul brusc al uneia dintre aceste complicații poate fi primul eveniment care îl determină pe pacient să caute îngrijiri medicale. Alți pacienți pot fi identificați în timpul unei evaluări de rutină a testelor de laborator care sunt găsite anormale. La examenul fizic, ficatul și splina pot fi mărite, marginea ficatului fiind fermă și rotunjită. Alte descoperiri frecvente includ icter scleral, eritem palmar (**Fig. 42-1**), angioame sub formă de păianjen (**Fig. 42-2**), mărirea glandei parotide, tremor digital, pierderea musculaturii, dezvoltarea edemelor și a ascitei. Bărbații pot prezenta o scădere a pilozității și ginecomastie, precum și atrofie testiculară, care pot fi consecința anomaliilor hormonale sau a efectului direct al alcoolului asupra testiculelor. La femeile cu ciroză hepatică avansată, de obicei apar neregularități ale ciclului menstrual sau amenoree. Aceste modificări sunt adesea reversibile după întreruperea consumului de alcool.

Testele de laborator pot fi complet normale la pacienții cu ciroză alcoolică timpurie compensată. În schimb, în boala hepatică avansată, apar de obicei multe anomalii. Pacienții

FIGURA 42-1
Eritem palmar. Imaginea arată eritem palmar la un pacient cu ciroză alcoolică. Eritemul este la periferia palmei, având centrul palid.

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 42-2
Angiom în formă de păianjen. Această imagine arată un angiom în formă de păianjen la un pacient cu ciroză dată de hepatita C. După eliberarea compresiei centrale, arteriolele se umplu dinspre centru și se răspândesc spre periferie.

pot fi anemici din cauza pierderii GI de sânge, a deficiențelor nutriționale, a hipersplenismului legat de hipertensiunea portală sau a efectului direct supresiv al alcoolului pe măduva hematopoietică. O formă unică de anemie hemolitică (cu celule în formă de pinten și acantocite) numită sindromul Zieve poate apărea la pacienții cu hepatită alcoolică severă. Numărul de trombocite este adesea redus devreme în boală, reflectând hipertensiunea portală cu hipersplenism. Bilirubina totală serică poate fi normală sau crescută în boala avansată. Bilirubina directă poate fi adesea ușor crescută la pacienții cu bilirubină totală normală, dar anormalitatea progresează de obicei pe măsură ce boala avansează. Timpii de protrombină sunt adesea prelungiți și nu răspund la administrare parenterală de vitamina K. Nivelurile de sodiu seric sunt de obicei normale dacă pacientul nu are ascită și atunci pot fi scăzute, în cea mai mare parte datorită ingestiei de apă liberă în exces. Aminotransferazele alanină și aspartat serice (ALT, AST) sunt tipic crescute, în special la pacienții care continuă să bea, nivelurile AST fiind mai mari decât ale ALT, de obicei cu un raport de 2:1.

Diagnostic

La pacienții care au oricare dintre manifestările clinice, descoperirile de la examenul fizic sau testele de laborator menționate mai sus ar trebui luat în considerare diagnosticul de boală hepatică alcoolică. Diagnosticul necesită totuși cunoștințe precise că pacientul continuă să consume sau să abuzeze de alcool. Mai mult, alte forme de boală hepatică cronică (de exemplu, hepatita cronică virală sau boala hepatică autoimună) trebuie considerate sau excluse sau, dacă sunt prezente, o estimare a cauzalității relative, alături de consumul de alcool, ar trebui determinată. Biopsia hepatică poate fi utilă pentru a confirma diagnosticul, dar, în general, când pacienții se prezintă cu hepatită alcoolică și continuă să bea, biopsia hepatică nu se efectuează până când abstinența nu a fost menținută cel puțin 6 luni pentru a determina boala reziduală, nereversibilă.

La pacienții care au avut complicații ale cirozei și care continuă să bea, supraviețuirea la 5 ani este de < 50%. În schimb, la pacienții care sunt capabili să rămână abstinenți, prognosticul se îmbunătățește semnificativ. La cei cu boală avansată de ficat, prognosticul rămâne rezervat totuși; la acești indivizi care reușesc să rămână abstinenți, transplantul hepatic este o soluție viabilă.

TRATAMENT **Ciroza alcoolică**

Abstinența este piatra de temelie a terapiei pacienților cu boli hepatice cauzate de alcool. Mai mult, pacienții au nevoie de o nutriție adecvată și o monitorizare medicală pe termen lung pentru a ține sub control complicațiile care pot rezulta. Complicațiile ca dezvoltarea de ascită și edeme, hemoragie variceală sau encefalopatie portosistemică, toate necesită management și tratament specifice. Glucocorticoizii sunt folosiți ocazional în cazul pacienților cu hepatită alcoolică severă, în absența infecției. Studiile au dovedit o îmbunătățire a supraviețuirii. Tratamentul este restricționat în cazul pacienților cu valori ale funcției discriminante (DF) de > 32. DF se calculează astfel: bilirubină totală serică plus diferența în timpul de protrombină a pacientului raportată la control (în secunde) înmulțit cu 4,6. În cazul pacienților cu valoare > 32, probabilitatea de viață crește la 28 zile cu folosirea glucocorticoizilor.

Alte terapii folosite includ pentoxifilină pe cale orală, care reduce producerea factorului de necroză tumorală α (TNF-α) și alte citokine proinflamatoare. Spre deosebire de glucocorticoizi, care pot produce complicații, pentoxifilina este relativ ușor de administrat și prezintă puține efecte secundare. Numeroase terapii nutriționale au fost încercate cu alimentație parenterală sau enterală; cu toate acestea, nu este clar dacă aceste modalități au îmbunătățit în mod semnificativ supraviețuirea.

Studiile recente au utilizat inhibitori de TNF-α administrați parenteral, precum infliximab sau etanercept. Ultimele rezultate au indicat lipsa evenimentelor adverse; cu toate acestea, nu s-a observat o îmbunătățire clară a supraviețuirii. Steroizii anabolici, propiltiouracilul, antioxidanții, colchicina sau penicilamina au fost, de asemenea, folosite, însă nu au arătat beneficii clare, fiind deci nerecomandate.

Așa cum am menționat mai sus, fundamentul tratamentului este încetarea consumului de alcool. Ultimele evenimente legate de medicația care reduce pofta de

alcool, precum acamprosatul de calciu, s-au dovedit a fi favorabile. Pacienții pot lua alte medicamente necesare chiar în caz de ciroză. De obicei, nu se indică folosirea de acetaminofen pentru pacienții cu boli hepatice; cu toate acestea, nu există probleme dacă doza de acetaminofen nu depășește 2 g.

CIROZA CAUZATĂ DE HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B SAU C

În cazul pacienților expuși la virusul hepatitei C (HCV), aproximativ 80% dintre aceștia dezvoltă hepatită C cronică și, dintre ei, 20-30% vor dezvolta ciroză în 20-30 de ani. Mulți dintre respectivii pacienți au consumat alcool în exces, iar incidența reală a cirozei cauzate doar de hepatita C este necunoscută. Totuși, este vorba de un număr considerabil de pacienți. Se estimează că un număr și mai mare de pacienți vor dezvolta ciroză de-a lungul unei perioade mai extinse. În Statele Unite, aproximativ 5 milioane de persoane au fost expuse virusului hepatitei C, dintre care 3,5-4 milioane sunt viremice cronic. La nivel mondial, aproximativ 170 de milioane de persoane sunt infectate cu hepatita C, cu anumite zone (de exemplu, Egipt) unde până la 15% din populație este infectată. HCV este un virus noncitopatic, iar afectarea ficatului este probabil imuno-mediată. Progresul bolilor hepatice cauzate de hepatita cronică C se caracterizează prin fibroză portală, fibroză în punți și nodularitate, ultima culminând cu dezvoltarea cirozei. În cazul cirozei cauzate de hepatita cronică C, ficatul este mic și îngustat, având trăsăturile caracteristice unei ciroze micro- și macronodulare, vizibile la biopsie. În plus față de fibroza avansată, observată în ciroza cauzată de hepatita cronică C, în zonele portale se găsește un infiltrat inflamator cu aspect hepatitic și, uneori, leziuni hepatocelulare lobulare și inflamație. La pacienții care prezintă HCV genotip 3, steatoza este prezentă frecvent.

Rezultate similare au fost observate și în cazul pacienților cu ciroză cauzată de hepatita cronică B. Dintre adulții expuși la hepatită B, 5% dezvoltă hepatită cronică B, 20% dintre aceștia evoluând la ciroză. Anumite colorații pentru antigenul core (HBc) și de suprafață (HBs) hepatitic B vor fi pozitive și sunt găsite hepatocite „în sticlă mată", semnificând prezența AgHBs. În Statele Unite, sunt în jur de 2 milioane de persoane purtătoare ale virusului hepatitei B, în timp ce în alte regiuni ale lumii unde hepatita B este endemică (HBV) (de exemplu, Asia, Asia de Sud, Africa sub-sahariană), până la 15% din populație poate fi infectată vertical la naștere. Astfel, 300-400 de milioane de indivizi sunt declarați ca infectați cu hepatita B. În jur de 25% dintre acești indivizi pot dezvolta ulterior ciroză.

Caracteristici clinice și diagnostic

Pacienții cu ciroză cauzată de hepatita cronică C sau B pot prezenta simptomele și semnele unei boli hepatice cronice. Simptomele frecvente sunt: oboseală, stare generală modificată, durere în hipocondrul drept și teste de laborator anormale. Diagnosticarea necesită o analiză de laborator detaliată, inclusiv testarea ARN HCV cantitativă și analiza genotipului HCV sau serologia hepatitei B pentru a include AgHBs, anti-HBs, AgHBe (antigenul e al hepatitei B), anti-HBc și niveluri de ADN HBV cantitativ.

TRATAMENT **Ciroza cauzată de hepatita virală cronică B sau C**

Gestionarea complicațiilor cirozei se bazează pe terapie specifică pentru tratarea complicațiilor rezultate, indiferent dacă acestea sunt hemoragie variceală esofagiană, ascită și edeme sau encefalopatie. În cazul pacienților cu hepatită cronică B, numeroasele studii au arătat efectele benefice ale terapiei antivirale, eficiente în eliminarea virusului, reducând nivelurile de aminotransferază și ADN HBV, îmbunătățind histologia prin reducerea inflamației și a fibrozei. Numeroasele teste clinice și seriile de cazuri au demonstrat că pacienții cu boală hepatică decompensată pot deveni compensați cu folosirea terapiei antivirale care luptă împotriva hepatitei B. Terapiile disponibile în prezent includ lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir și tenofivir. Interferonul α poate fi, de asemenea, folosit în tratarea hepatitei B, dar nu și în cazul cirozei.

Tratarea pacienților care prezintă ciroză cauzată de hepatita cronică C este mai dificilă, întrucât efectele secundare ale interferonului pegylat și ale ribavirinului sunt de cele mai multe ori greu de gestionat. Citopenia limitată de doză (trombocite, leucocite, eritrocite) sau efectele secundare adverse pot determina întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, dacă pacienții tolerează tratamentul și dacă acesta este reușit, avantajul este extraordinar și progresul bolii este redus.

CIROZA CAUZATĂ DE HEPATITA AUTOIMUNĂ ȘI STEATOHEPATITA NON-ALCOOLICĂ

Alte cauze ale cirozei posthepatice includ hepatita autoimună (AIH) și ciroza cauzată de steatohepatita non-acoolică. Numeroși pacienți cu hepatită autoimună prezintă ciroză deja instalată. În general, acești pacienți nu beneficiază de terapie imunosupresivă cu glucocorticoizi sau azatioprină, deoarece AIH este „arsă". În această situație, biopsia hepatică nu arată un infiltrat inflamator semnificativ. Diagnosticarea necesită markeri autoimuni pozitivi, precum

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

anticorpii antinucleari (ANA) sau anticorpii antifibră musculară netedă (ASMA). Atunci când pacienții cu AIH prezintă ciroză și inflamație activă însoțite de enzime hepatice crescute, terapia imunosupresivă poate fi extrem de benefică.

Pacienții suferind de steatohepatită non-acoolică sunt descoperiți tot mai des cu ciroză. Odată cu epidemia de obezitate în țările vestice, din ce în ce mai mulți pacienți sunt identificați cu boala ficatului gras non-acoolic. Dintre aceștia, un număr important suferă de steatohepatită non-acoolică, care poate cauza fibroză și ciroză. În ultimii ani, s-a dovedit că numeroși pacienți declarați cu ciroză criptogenică sufereau de fapt de steatohepatită non-acoolică. Pe măsură ce ciroza progresează, aceștia au devenit catabolici, iar semnele steatozei nu au fost descoperite la biopsie. Gestionarea complicațiilor cirozei cauzată de AIH sau steatohepatită non-alcoolică este similară celorlalte forme de ciroză.

CIROZA BILIARĂ

Ciroza biliară prezintă trăsături patologice, fiind diferită de ciroza alcoolică sau ciroza posthepatitică, deși manifestările bolii hepatice grave sunt aceleași. Boala hepatică colestatică poate fi cauzată de leziuni necro-inflamatorii, procese congenitale sau metabolice, sau compresia canalului biliar extern. Astfel, există două categorii principale care reflectă locurile anatomice ale retenției de bilă: *intrahepatic* și *extrahepatic*. Distincția este importantă din motive evident terapeutice. Obstrucția extrahepatică poate beneficia din decompresia chirurgicală sau endoscopică a tractului biliar, în timp ce procesele colestatice intrahepatice nu se vor îmbunătăți cu aceste intervenții și necesită un alt tip de abordare.

Cauzele majore ale sindromului colestatic cronic sunt ciroza biliară primitivă (PBC), colangita autoimună (AIC), colangita sclerozantă primară (PSC) și ductopenia idiopatică a adultului. Aceste sindroame sunt diferențiate clinic unul de celălalt prin testarea anticorpilor, descoperirile colangiografice și prezentarea clinică. Cu toate acestea, ele prezintă aceleași trăsături histopatologice ale colestazei cronice, precum staza colonică, depuneri de cupru, transformarea xantomatoasă a hepatocitelor și fibroza biliară neregulată. Mai mult, poate exista inflamare cronică portală, activitate în interfață și inflamarea lobulară cronică. Ductopenia reprezintă rezultatul acestei boli progresive, întrucât pacienții dezvoltă ciroză.

CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ

PBC se întâlnește la 100-200 de persoane dintr-un milion, cu preponderență mai mare în rândul femeilor, la o vârstă medie de 50 de ani în momentul diagnosticării. Cauza PBC este necunoscută; se caracterizează prin inflamație portală și necroza colangiocitelor în căile biliare mici și mijlocii. Trăsăturile colestatice predomină, iar ciroza biliară se caracterizează prin nivel ridicat al bilirubinei și insuficiență hepatică progresivă. Transplantul de ficat este tratamentul de electie pentru pacienții cu ciroză decompresată cauzată de PBC. S-au propus numeroase terapii, însă acidul ursodeoxicolic (UDCA) este singurul tratament aprobat cu un anumit grad de eficacitate în diminuarea ratei de progresie a bolii.

Anticorpii antimitocondriali (AMA) sunt prezenți la aproximativ 90% dintre pacienții cu PBC. Acești autoanticorpi recunosc proteinele membranei intermitocondriale, care sunt enzime din complexul piruvat dehidrogenază (PDC), complex 2-oxoacid dehidrogenază și complex 2-oxigluterat dehidrogenază. Majoritatea sunt legate de piruvat dehidrogenază. Acești autoanticorpi nu sunt patogeni, ci markeri importanți în diagnosticarea PBC.

Patologie

Analizele histopatologice ale biopsiei hepatice la pacienții cu PBC au dus la identificarea a patru stadii ale bolii pe măsură ce progresează. Leziunea cea mai timpurie se numește *colangită distructivă nesupurativă cronică*, un proces inflamator necrotizant al tracturilor porte. Căile biliare mici și medii sunt inundate cu limfocite și sunt distruse. Pot apărea uneori fibroză ușoară și stază biliară. Pe măsură ce progresează, infiltratul inflamator devine mai puțin proeminent, însă numărul de căi biliare este redus, apărând astfel proliferarea canaliculelor biliare mici. Fibroza avansată apare cu expansiunea fibrozei periportale la fibroză în punți. La final, se dezvoltă ciroza, care poate fi micro- sau macronodulară.

Manifestări clinice

În prezent, majoritatea pacienților cu PBC sunt diagnosticați cu mult timp înainte de manifestările stadiului final al bolii; astfel, aceștia sunt de fapt asimptomatici. Când simptomele sunt prezente, acestea includ în special un grad semnificativ de oboseală excesivă față de cea dintr-o boală hepatică obișnuită sau vârsta pacientului. Pruritul poate fi observat la 50% dintre pacienți în momentul diagnosticării și poate fi epuizant. Poate fi intermitent și este cel mai supărător seara. La unele paciente, pruritul poate apărea la finalul unei sarcini, ele fiind diagnosticate cu colestază de sarcină și nu cu PBC. Pruritul prezent înainte de dezvoltarea icterului indică o boală severă și un prognostic nefavorabil.

Examinarea fizică poate evidenția icter și alte complicații ale bolii hepatice cronice, inclusiv hepatomegalie, splenomegalie, ascită și edem. Alte simptome caracteristice pentru PBC includ hiperpigmentarea, xantelasmele și xantoamele care sunt legate de metabolismul alterat al colesterolului. Hiperpigmentarea este evidentă pe trunchi și brațe, în zone de exfoliere și lichenificare asociate gratajului progresiv

asociat pruritului. Durerea osoasă rezultată din osteopenie sau osteoporoză se observă uneori în momentul diagnosticării.

Teste de laborator

Testele de laborator în PBC indică anomalii ale enzimelor hepatice colestatice cu o creştere a γ-glutamil transpeptidazei şi a fosfatazei alcaline (ALP) împreună cu mici creşteri ale aminotransferazelor (ALT şi AST). Imunoglobulinele, în special IgM, sunt crescute. Hiperbilirubinemia se observă atunci când ciroza este deja avansată. Trombocitopenia, leucopenia şi anemia pot fi observate în cazul pacienţilor cu hipertensiune portală şi hipersplenism. Biopsia hepatică evidenţiază trăsăturile de mai sus care trebuie observate de orice hepatopatolog specializat. Până la 10% dintre pacienţii cu caracteristici PBC vor prezenta semnele AIH, precum şi sindromul „overlap". Aceşti pacienţi sunt trataţi ca pacienţi PBC şi pot avansa spre ciroză cu aceeaşi rapiditate ca pacienţii PBC tipici.

Diagnostic

PBC trebuie luată în considerare la pacienţii cu anomalii cronice ale enzimelor hepatice colestatice. Cel mai adesea apare la femeile de vârstă medie. Testul AMA poate fi negativ, dar trebuie reamintit faptul că 10% dintre pacienţii cu PBC sunt AMA-negativi. Biopsia hepatică este cea mai importantă în stabilirea PBC AMA-negativă. Pentru pacienţii AMA-negativi cu enzime hepatice colestatice, PSC trebuie exclusă prin colangiografie.

TRATAMENT Ciroza biliară primitivă

Tratamentul manifestărilor tipice ale cirozei nu este diferit de al PBC în comparaţie cu celelalte forme de ciroză. S-a demonstrat că UDCA ameliorează manifestările biochimice şi histologice ale bolii. Ameliorarea atinge apogeul atunci când terapia este instituită din timp; ameliorarea semnificativă a UDCA este redusă pentru pacienţii cu PB care prezintă manifestări de ciroză. UDCA este administrat în doză de 13-15 mg/kgcorp/zi; este de obicei bine tolerat, deşi unii pacienţi pot prezenta prurit sever la iniţierea terapiei. Un procent mic de pacienţi pot prezenta diaree sau cefalee, ca efect secundar al medicamentului. S-a dovedit că UDCA reduce coeficientul de progresie a PBC, dar nu reprezintă un remediu al bolii. Anumiţi pacienţi cu PBC necesită o monitorizare îndelungată de către un medic cu experienţă în această boală. Pentru alţi pacienţi se ia în considerare transplantul de ficat pentru decompensarea bolii hepatice.

Simptomele principale ale PBC sunt oboseala şi pruritul, iar managementul acestor simptome este important. S-au testat numeroase terapii împotriva oboselii, însă niciuna dintre ele nu a avut succes; se încurajează somnul frecvent. Pruritul se tratează cu antihistaminice, antagonişti ai receptorului narcotic (naltrexon) şi rifampin. Colestiramina, un agent biliar fixator de săruri biliare, s-a dovedit utilă pentru numeroşi pacienţi, dar este incomod şi dificil de administrat. Plasmafereza a fost rareori folosită pentru pacienţii cu pruprit intratabil. Se observă o incidenţă crescută a osteopeniei şi a osteoporozei la pacienţii cu boală hepatică colestatică; astfel, trebuie să se efectueze testarea densităţii osoase. Tratamentul cu bifosfonat trebuie instituit la identificarea durerilor de oase.

COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMARĂ

Ca în cazul PBC, cauza PSC rămâne necunoscută. PSC este un sindrom colestatic cronic, caracterizat prin inflamaţie difuză şi fibroză, implicând întregul tract biliar, care duce la colestază cronică. Acest proces patologic determină în ultimă fază obliterarea ambelor căi biliare intra- şi extrahepatice, conducând la ciroză biliară, hipertensiune portală şi insuficienţă hepatică. Cauza PSC rămâne necunoscută în pofida investigării amănunţite a diferitelor mecanisme legate de infecţiile bacteriene şi virale, toxine, predispoziţie genetică şi mecanisme imunologice, toate fiind considerate a contribui la patogeneza şi progresia acestui sindrom.

Modificările patologice care pot apărea în PSC indică proliferarea căilor biliare, precum şi ductopenia şi colangita fibroasă (pericolangita). Adesea, modificările biopsiei hepatice în PSC nu sunt patognomonice şi stabilirea diagnosticului de PSC trebuie să implice examene imagistice ale tractului biliar. Fibroza periductală este observată ocazional pe specimenele bioptice care pot fi de ajutor în punerea diagnosticului. Odată cu progresia bolii, ciroza biliară este manifestarea finală a PSC.

Manifestări clinice

Caracteristicile obişnuite PSC sunt cele descoperite în boala hepatică colestatică: prurit, steatoree, carenţele de vitamine liposolubile şi consecinţele asociate. Ca PBC, oboseala este profundă şi nespecifică. Pruritul poate fi adesea supărător şi este legat de colestază. Severitatea pruritului nu se corelează cu cea a bolii. Boala metabolică osoasă, prezentată în PBC, poate apărea şi în PSC şi trebuie tratată.

Teste de laborator

Pacienţii cu PSC sunt de obicei identificaţi în cursul evaluării enzimelor hepatice anormale. Majoritatea pacienţilor au ALP crescută de cel puţin două ori, ca şi aminotransferazele, de asemenea. Nivelul de albumină poate scădea şi timpul de protrombină este prelungit la un număr crescut de pacienţi în momentul diagnosticării. Un anumit grad de corecţie a timpului de protrombină prelungit poate apărea la administrarea parenterală de vitamină K. Un

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

grup mic de pacienți prezintă creșteri ale aminotransferazei mai mari de cinci ori decât limita superioară a normalului și poate avea semne de AIH la biopsie. Acești pacienți prezintă sindromul „overlap" între PSC și AIH. Autoanticorpii sunt frecvent pozitivi la pacienții cu sindromul overlap, dar negativi în cazul celor doar cu PSC. Un autoanticorp, anticorpul citoplasmatic antineutrofilic perinuclear (p-ANCA) este pozitiv în 65% dintre cazurile de PSC. Peste 50% dintre pacienții cu PSC suferă și de colită ulcerativă (UC); în consecință, odată ce diagnosticul PSC a fost stabilit, trebuie să se efectueze colonoscopie pentru a se căuta dovezi de UC.

Diagnostic

Diagnosticarea finală a PSC necesită colangiografie. În ultimii ani, colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) a fost folosită ca tehnică de imagistică de elecție pentru evaluarea inițială. Odată ce pacienții sunt evaluați în acest mod, specialiștii consideră că colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) trebuie efectuată pentru a fi siguri dacă strictura este sau nu prezentă. Descoperirile colangiografice tipice în PSC sunt strictura multifocală și granularea care implică atât căile biliare intrahepatice, cât și cele extrahepatice. Cu toate acestea, poate fi vorba doar de căile biliare intrahepatice sau de cele extrahepatice, însă cel mai comun, de ambele. Aceste stricturi sunt de obicei scurte și cu segmente normale sau căi biliare ușor dilatate, afectate difuz, producând aspectul clasic granular. Vezicula biliară și canalul cistic pot fi implicate în maximum 15% dintre cazuri. Pacienții cu un grad ridicat, difuz de strictură a căilor biliare intrahepatice au un prognostic general nefavorabil. Astfel, se dezvoltă gradual ciroza biliară, iar pacienții se îndreaptă spre boala hepatică decompensată cu simptome de ascită, hemoragie variceală esofagiană și encefalopatie.

TRATAMENT **Colangita sclerozantă primară**

Nu există un tratament specific pentru PSC, deși studiile folosesc în prezent doze mari de UDCA (20 mg/kgcorp/zi) pentru a stabili beneficiul său. Dilatarea endoscopică a stricturilor dominante poate fi benefică, însă tratamentul final este transplantul de ficat. O complicație severă a PSC este dezvoltarea colangiocarcinomului, o contraindicație relativă în transplantul de ficat. Pruritul este frecvent, iar abordarea este aceeași cu cea a PBC, așa cum am menționat anterior (vezi mai sus).

CIROZA CARDIACĂ

Definiție

Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă dreaptă pot dezvolta boli hepatice cronice și ciroză cardiacă. Aceasta este o cauză de boală hepatică cronică extrem de neobișnuită, dacă nu rară, având în vedere progresele realizate în îngrijirea pacienților cu insuficiență cardiacă.

Etiologie și patologie

În cazul insuficienței cardiace drepte cronice, apare o presiune venoasă crescută transmisă prin vena cavă inferioară și venele hepatice către sinusoidele hepatice, care se dilată și sunt inundate de sânge. Ficatul se mărește și este tumefiat, iar din cauza congestiei pasive pe termen lung și a ischemiei relative generate de circulația redusă, hepatocitele centrilobulare se pot necroza, conducând la fibroză pericentrală. Acest model fibrotic se poate extinde la periferia lobului, fibroza cauzând ciroză.

Manifestări clinice

Pacienții prezintă de obicei simptomatologia unei insuficiențe cardiace congestive, cu un ficat mărit și dur la examenul fizic. Nivelul ALP este crescut, iar aminotransferazele pot fi normale sau ușor crescute cu AST mai mare decât ALT. Este neobișnuit ca pacienții să dezvolte hemoragie variceală sau encefalopatie.

Diagnostic

Diagnosticul de ciroză cardiacă se face de obicei în cazul unei persoane cu insuficiență cardiacă, un nivel de ALP crescut și ficat mărit. Biopsia hepatică evidențiază un model de fibroză care poate fi identificat de către un hepatopatolog specializat. Diagnosticul diferențial cu sindromul Budd-Chiari (BCS) se poate face prin observarea extravazării eritrocitelor în BCS, dar nu în cazul hepatopatiei cardiace. Boala venoocluzivă poate afecta fluxul sangvin hepatic și prezintă manifestări caracteristice la biopsia ficatului. Boala venoocluzivă poate fi observată în circumstanțele condiționării pentru un transplant de măduvă hematopoietică cu radiații și chimioterapie; de asemenea, poate fi observată la ingerarea unor ceaiuri din anumite plante, precum și de alcaloizi pirolizidinici. Acest lucru se poate observa de obicei în insulele Caraibe și rar în Statele Unite. Tratamentul se bazează pe managementul bolii cardiace respective.

ALTE TIPURI DE CIROZĂ

Există numeroase alte cauze mai puțin comune ale bolilor hepatice cronice care pot duce la ciroză. Acestea includ bolile hepatice metabolice ereditare, precum hemocromatoza, boala Wilson, deficit de $\alpha_1$antitripsină (α_1AT) și fibroza chistică. Pentru toate aceste anomalii, manifestările cirozei sunt similare, cu câteva mici variații, în cazul pacienților cu alte cauze ale cirozei.

Hemocromatoza este o boală ereditară a metabolismului fierului care duce la creșterea progresivă a depozitelor de fier în ficat care, în timp, poate conduce la formarea unei fibroze portale cu evoluție spre ciroză, insuficiență hepatică și cancer hepatocelular. În timp ce hemocromatoza este relativ comună, cu susceptibilitate genetică la 1 din 250 de indivizi, frecvența manifestărilor finale ale bolii este relativ redusă și sub 5% dintre pacienții susceptibili din punct de vedere genetic vor dezvolta boli hepatice severe din cauza hemocromatozei. Diagnosticul se pune pe baza rezultatelor testării fierului seric care indică o saturație de transferină și un nivel al feritinei crescute, asociate cu anomalii identificate de studiul mutațiilor *HFE*. Tratamentul este direct orientat, cu flebotomie terapeutică regulată.

Boala Wilson este o tulburare ereditară a hemostazei cuprului cu incapacitatea de a excreta cantitățile excesive de cupru, ceea ce duce la acumularea acestuia în ficat. Această anomalie este relativ rară, afectând 1 din 30 000 de indivizi. Boala Wilson afectează de obicei adolescenții și adulții tineri. Diagnosticarea promptă înainte ca manifestările să devină ireversibile poate determina o ameliorare clinică semnificativă. Diagnosticul necesită stabilirea nivelului de ceruloplasmină, care este scăzut; nivelul cuprului în urina pe 24 de ore, care este ridicat; manifestări caracteristice la examenul fizic, inclusiv inelele corneene Kayser-Fleischer și descoperirile caracteristice la biopsia hepatică. Tratamentul constă în medicația chelatoare de cupru.

Deficitul de α_1 antitripsină rezultă dintr-o tulburare moștenită care cauzează plierea anormală a proteinei α_1AT, conducând la incapacitatea de a secreta respectiva proteină din ficat. Încă nu se cunoaște modul în care proteina reținută determină boala hepatică. Pacienții cu deficit de α_1AT și risc crescut de dezvoltare a bolii hepatice cronice au fenotip *ZZ*, însă doar 10-20% dintre indivizi vor dezvolta boală hepatică cronică. Diagnosticarea se bazează pe determinarea nivelului de α_1AT și a fenotipului. Globulele diastazo-rezistente, PAS pozitive (periodic acid-Schiff) caracteristice sunt observate la biopsie. Singurul tratament eficient este transplantul de ficat.

Fibroza chistică este o afecțiune ereditară rară care afectează populația caucaziană nord-europeană. Poate apărea ciroza de tip biliar, unii pacienți ameliorându-și condiția prin administrarea de UDCA.

COMPLICAȚIILE MAJORE ALE CIROZEI

Evoluția clinică a pacienților cu ciroză avansată este complicată uneori de un număr important de sechele care pot apărea indiferent de cauza bolii hepatice. Acestea includ hipertensiunea portală și consecințele sale de hemoragie variceală gastroesofagiană, splenomegalie, ascită, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană (SBP), sindrom hepatorenal și carcinom hepatocelular (**Tabelul 42-2**).

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

Hipertensiunea portală este definită drept creșterea gradientului de presiune venoasă hepatică (HVPG) la > 5 mmHg. Hipertensiunea portală este cauzată de combinația a două procese hemodinamice simultane: (1) rezistență intrahepatică crescută la trecerea fluxului de sânge prin ficat din cauza cirozei și a nodulilor de regenerare și (2) flux de sânge splanhnic crescut în urma vasodilatației din patul vascular splanhnic. Hipertensiunea portală este direct responsabilă pentru două complicații majore ale cirozei: hemoragia variceală și ascita. *Hemoragia variceală* reprezintă o problemă care pune viața în pericol imediat, cu o rată a mortalității de 20-30% asociată fiecărui episod de sângerare. Sistemul venos portal drenează în mod normal sângele din stomac, intestine, splină, pancreas și vezica urinară, vena portă fiind formată din confluența venelor mezenterică și splenică superioare. Sângele dezoxigenat din intestinul subțire drenează în vena

TABEL 42-2

COMPLICAȚIILE CIROZEI	
Hipertensiune portală	Coagulopatie
Varice gastroesofagiene	Deficit de factor de coagulare
Gastropatie hipertensivă portală	Fibrinoliză
Splenomegalie, hipersplenism	Trombocitopenie
Ascită	Boală osoasă
Peritonită bacteriană spontană	Osteopenie
Sindrom hepatorenal	Osteoporoză
Tipul 1	Osteomalacie
Tipul 2	Tulburări hematologice
Encefalopatie hepatică	Anemie
Sindrom hepatopulmonar	Hemoliză
Hipertensiune portopulmonară	Trombocitopenie
Malnutriție	Neutropenie

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

mezenterică superioară împreună cu sângele de la capul pancreasului, colonul ascendent și o parte din colonul transvers. În schimb, vena splenică drenează splina și pancreasul, alăturându-i-se vena mezenterică inferioară, care aduce sânge din colonul transvers și descendent, precum și din două treimi superioare ale rectului. Astfel, vena portă primește în mod normal sânge de la aproape întreg tractul GI.

Cauzele hipertensiunii portale sunt de obicei subîmpărțite ca prehepatice, intrahepatice și posthepatice (**Tabelul 42-3**). Cauzele prehepatice ale hipertensiunii portale sunt cele care afectează sistemul venos portal înainte de a pătrunde în ficat; acestea includ tromboza venoasă portală și tromboza venoasă splenică. Cauzele posthepatice sunt cele care afectează venele hepatice și drenajul venos al cordului; acestea includ BCS, boala venoocluzivă și congestia cardiacă cronică dreaptă.

Cauzele intrahepatice reprezintă 95% dintre cazurile de hipertensiune portală și sunt reprezentate de forme majore de ciroză. Cauzele intrahepatice ale hipertensiunii portale se împart mai departe în cauze presinusoidale, sinusoidale și postsinusoidale. Cauzele postsinusoidale includ boala venoocluzivă în timp ce cauzele presinusoidale includ fibroza hepatică congenitală și schistosomiaza. Cauzele sinusoidale sunt legate de majoritatea cauzelor.

Ciroza este cea mai frecventă cauză de hipertensiune portală în Statele Unite, hipertensiunea portală fiind prezentă la > 60% dintre pacienții cu ciroză. Obstrucția venoasă portală poate fi idiopatică sau poate apărea asociată cu ciroza sau infecția, pancreatita sau traumatismul abdominal.

Tulburările de coagulare care pot conduce la dezvoltarea unei tromboze venoase portale includ policitemia vera, deficitul de proteină C, proteină S, antitrombină 3 și factorul V Leiden, ca și anomalii în producerea protrombinei. Anumiți pacienți pot prezenta o tulburare mieloproliferativă subclinică.

TABEL 42-3

CLASIFICAREA HIPERTENSIUNII PORTALE
Prehepatică
Tromboza venoasă portală
Tromboza venoasă splenică
Splenomegalia masivă (sindromul Banti)
Hepatică
Presinusoidal
Schistosomiaza
Fibroza hepatică congenitală
Sinusoidală
Ciroza – multiple cauze
Hepatita alcoolică
Postsinusoidală
Obstrucția sinusoidală hepatică (sindrom venoocluziv)
Posthepatică
Sindrom Budd-Chiari
Membrane pe vena cavă inferioară
Cauze cardiace
Cardiomiopatie restrictivă
Pericardită constrictivă
Insuficiență cardiacă congestivă gravă

Manifestări clinice

Primele trei complicații ale hipertensiunii portale sunt varicele gastroesofagiene cu hemoragie, ascita și hipersplenismul. Astfel, pacienții pot prezenta sângerări ale GI superior, care, la endoscopie, sunt descoperite a fi cauzate de varice esofagiene sau gastrice, cu dezvoltarea ascitei împreună cu edem periferic sau splenomegalie, asociate scăderii numărului de trombocite și de leucocite la analizele de laborator de rutină.

Varicele esofagiene

În ultimul deceniu, endoscopia în ciroză a devenit din ce în ce mai folosită pentru a analiza varicele esofagiene. Cercetările în acest tip de imagistică au arătat că aproximativ o treime dintre pacienții cu ciroză confirmată histologic suferă de varice. Aproximativ 5–15% dintre acești pacienți dezvoltă varice anual, estimându-se că majoritatea vor dezvolta varice pe toată durata vieții. Mai mult, se anticipează că o treime dintre pacienții cu varice vor suferi sângerări. Numeroși factori prezic riscul de sângerare, incluzând gravitatea cirozei (clasa Child, scorul MELD), mărimea presiunii venei hepatice, mărimea varicelor, localizarea varicelor și anumite semne caracteristice endoscopice, inclusiv semne roșii variceale („red wale"), pete hematochistice, eritem difuz, culoare albăstruie, puncte roșii-cireșii sau albe mamelonate. Pacienții cu ascită tensionată au, de asemenea, un risc crescut de sângerare din cauza varicelor.

Diagnostic

În cazul pacienților cu ciroză monitorizați cronic, dezvoltarea hipertensiunii portale este de obicei indicată de prezența trombocitopeniei, a splenomegaliei, a ascitei, a encefalopatiei și/sau a varicelor esofagiene cu sau fără sângerare. În cazul pacienților nediagnosticați anterior, oricare dintre aceste simptome trebuie evaluate prompt pentru a stabili prezența hipertensiunii portale și a bolii hepatice. Varicele trebuie indentificate prin endoscopie. Examenele imagistice abdominale (CT sau RMN) ajută la identificarea prezenței ficatului nodular și a hipertensiunii portale cu circulație colaterală intraabdominală. Dacă este nevoie, procedurile radiologice intervenționale pot fi realizate pentru a stabili presiunea blocată (wedge) și liberă în venele hepatice care permit calculul gradientului liber/blocat, echivalentul

presiunii portale. Gradientul liber/blocat normal este de 5 mmHg, pacienții cu > 12 mmHg prezentând riscul unei hemoragii variceale.

TRATAMENT Hemoragia varicelor esofagiene

Tratamentul pentru hemoragia varicelor esofagiene ca o complicație a hipertensiunii portale se împarte în două categorii principale: (1) profilaxie primară și (2) prevenirea resângerării după o hemoragie variceală inițială. Profilaxia primară necesită screening de rutină prin endoscopie la toți pacienții cu ciroză. Odată cu identificarea varicelor cu risc crescut de sângerare, profilaxia primară poate fi obținută prin blocajul beta-neselectiv sau ligatura prin bandare variceală. Au fost efectuate numeroase studii clinice controlate placebo cu propranolol sau nadolol. Cele mai riguroase astfel de studii au inclus doar pacienții cu varice mărite semnificativ sau gradient de presiune a venei hepatice > 12 mmHg. Pacienții tratați cu betablocante au prezentat un risc mai redus de hemoragie variceală decât cei tratați cu placebo în unul sau doi ani de monitorizare. De asemenea, s-a constatat o reducere a mortalității cauzate de hemoragia variceală. Din păcate, s-a demonstrat îmbunătățirea supraviețuirii doar într-un singur studiu. Alte studii au demonstrat că gradul de reducere al presiunii portale reprezintă un element semnificativ al reușitei terapiei. Prin urmare, s-a sugerat că se pot folosi măsurători repetate ale gradientelor presiunii venei hepatice pentru ghidarea terapiei farmacologice; totuși, aceasta este limitată de costurile mari. Numeroase studii au evaluat ligatura prin bandare și scleroterapia variceală ca metode de profilaxie primară.

Ligatura variceală endoscopică (EVL) a avut succes atunci când a fost folosită de gastroenterologi în cazul pacienților cu complicații ale hipertensiunii portale. Astfel, pentru pacienții cu ciroză care sunt supuși ecografiei în vederea stabilirii hipertensiunii portale și au varice mari, se recomandă ca aceștia să primească fie betablocant, fie profilaxie primară cu EVL.

Abordarea pacienților care au suferit deja o primă sângerare constă în tratarea sângerării acute, care poate pune viața în pericol, și apoi prevenirea unei potențiale viitoare sângerări. Prevenirea unei viitoare sângerări se face de obicei prin ligatură variceală repetată până când varicele sunt eliminate. Tratamentul sângerării acute necesită înlocuirea fluidelor și a sângelui, precum și prevenirea unei viitoare sângerări cu EVL.

Tratamentul medical al hemoragiei variceale acute include utilizarea unor agenți vasoconstrictori, de obicei somatostatin sau octreotid. În trecut se folosea vasopresina, dar astăzi nu se mai utilizează. Tamponarea cu balon (sondă Sengstaken-Blakemore sau Minnesota) poate fi folosită în cazul pacienților care nu pot beneficia imediat de terapia endoscopică sau care au nevoie de stabilizare înainte de aceasta. Controlul sângerării se poate obține în majoritatea cazurilor; cu toate acestea, sângerarea reapare la cei mai mulți pacienți dacă nu se instituie terapie endoscopică definitivă. Octreotidul, un vasoconstrictor direct, este administrat în doze de 50-100 µg/oră în perfuzie continuă. Intervenția endoscopică este aplicată ca tratament de primă linie pentru a controla sângerarea acută. Anumiți medici endoscopiști vor aplica terapia prin injecție variceală (scleroterapia) ca primă terapie, în special atunci când sângerarea este severă. Ligatura variceală este folosită pentru a controla sângerarea acută în peste 90% dintre cazuri și trebuie repetată până la eliminarea tuturor varicelor. Atunci când varicele esofagiene se extind în stomacul proximal, ligatura nu mai are același succes. În aceste situații, atunci când sângerarea continuă de la varicele gastrice, trebuie să se ia în considerare șuntul portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS). Această tehnică creează un șunt portosistemic percutanat prin utilizarea unui stent metalic extensibil, introdus sub ghidare angiografică către venele hepatice și apoi prin substanța ficatului pentru a crea un șunt portocav direct. Aceasta reprezintă o alternativă la intervenția chirurgicală pentru decompresia acută a hipertensiunii portale. Encefalopatia poate apărea la 20% dintre pacienți după TIPS, fiind în special problematică pentru pacienții vârstnici și cei care prezentau anterior encefalopatie. TIPS trebuie rezervat pentru pacienții la care tratamentul endoscopic sau medicamentos eșuează sau în caz de riscuri chirurgicale crescute. TIPS poate fi folosită uneori ca punte către transplant. Transsecțiunea esofagiană chirurgicală reprezintă o procedură utilizată rar și în general asociată cu un rezultat slab.

PREVENIREA SÂNGERĂRII RECURENTE (Fig. 42-3) Imediat ce pacienții au suferit o sângerare acută care a fost tratată cu succes, trebuie să se acorde atenție prevenirii unei potențiale noi sângerări. În general, este nevoie de ligatură variceală repetată până când varicele sunt obliterate. Betablocarea poate aduce un beneficiu adjuvant pacienților cu ligatură variceală recurentă; totuși, imediat ce varicele au fost obliterate, nevoia de blocaj beta este diminuată. În pofida obliterării varicele, un număr mare de pacienți vor avea în continuare o gastropatie hipertensivă portală care poate cauza viitoare sângerări. Betablocajul neselectiv poate fi benefic pentru a preveni sângerarea viitoare cauzată de gastropatia hipertensivă portală, imediat după eliminarea varicelor.

Intervenția chirurgicală pentru șuntul portosistemic este mai puțin folosită după apariția TIPS; totuși, această

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

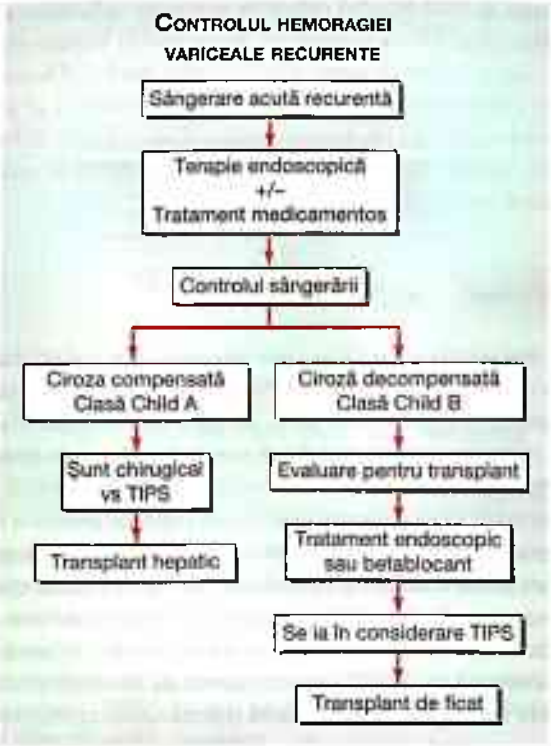


FIGURA 42-3
Controlul hemoragiei variceale recurente. Acest algoritm descrie o abordare a tratamentului pacienților care prezintă sângerare recurentă cauzată de varice esofagiene. Terapia inițială este endoscopia, însoțită adesea de tratament medicamentos. Odată cu controlul sângerării, trebuie să se ia o decizie dacă pacienții trebuie să fie supuși unui șunt chirurgical sau unei TIPS (clasa Child A) și pentru transplant, sau dacă trebuie să suporte TIPS și transplant (Clasa Child B sau C). TIPS, șunt portosistemic intrahepatic transjugular.

procedură trebuie luată în considerare în cazul pacienților cu funcții de sinteză hepatică bună care pot beneficia prin decompresie portală.

SPLENOMEGALIA ȘI HIPERSPLENISMUL

Splenomegalia congestivă este frecventă la pacienții cu hipertensiune portală. Caracteristicile clinice sunt splina mărită la examenul fizic, trombocitopenie și leucopenie la un pacient cu ciroză. Unii pacienți vor acuza durere abdominală semnificativă în hipocondrul stâng cauzată de splina mărită și tumefiată. Splenomegalia nu necesită tratament special, deși se recomandă efectuarea unei splenectomii în circumstanțe speciale.

Hipersplenismul cu trombocitopenie este o trăsătură comună pacienților cu ciroză și reprezintă primul semn al hipertensiunii portale.

ASCITA

Definiție

Ascita reprezintă acumularea de lichid în cavitatea peritoneală. Cea mai comună cauză a ascitei este hipertensiunea portală asociată cu ciroza; cu toate acestea, medicul ar trebui să rețină că pot fi de asemenea implicate cauze maligne sau infecțioase ale ascitei; astfel, este nevoie de o diferențiere exactă a celorlalte cauze în vederea tratării pacientului.

Patogenie

Prezența hipertensiunii portale contribuie la dezvoltarea ascitei în cazul pacienților cu ciroză (Fig. 42-4). Se produce creșterea rezistenței intrahepatice, care cauzează creșterea presiunii portale, însă este și o vasodilatație în sistemul arterial splanhnic, care determină la rândul ei creșterea fluxului venos portal.

Ambele tulburări au drept rezultat creșterea producerii de limfă splanhnică. Factorii vasodilatatori, precum oxidul nitric, sunt responsabili pentru efectul vasodilatator. Aceste modificări hemodinamice produc retenția de sodiu, generând activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu dezvoltarea hiperaldosteronismului. Efectele renale ale aldosteronului crescut determină retenție de sodiu și, deci, apariția ascitei. Retenția de sodiu determină acumularea de lichide și expansiunea volumului lichidului extracelular, care duce la formarea edemelor periferice și a ascitei. Retenția de sodiu este consecința răspunsului homeostatic dat de umplerea insuficientă a circulației arteriale în urma vasodilatației arteriale din patul vascular splanhnic. Întrucât lichidul

FIGURA 42-4
Dezvoltarea ascitei în ciroză. Această diagramă ilustrează importanța hipertensiunii portale cu vasodilatație splanhnică în dezvoltarea ascitei. *Factorii antinatriuretici includ sistemul renină-angiotensină-aldosteron și sistemul nervos simpatic.

reținut se scurge încontinuu din compatimentul intravascular în cavitatea peritoneală, nu se obține senzația de umplere vasculară, procesul continuând astfel. Hipoalbuminemia și reducerea presiunii oncotice plasmatice contribuie de asemenea la pierderea de lichid din compatimentul intravascular în cavitatea peritoneală. Hipoalbuminemia este cauzată de diminuarea funcției de sinteză într-un ficat cirotic.

Manifestări clinice

Pacienții observă de obicei o creștere a circumferinței abdomenului, însoțită adesea de edeme periferice. Dezvoltarea ascitei este adesea înșelătoare, surprinzător fiind faptul că anumiți pacienți așteaptă prea mult și distensia abdominală este foarte proeminentă înainte de a solicita atenție medicală. Pacienții au de obicei cel puțin 1-2 L de lichid în abdomen înainte de a conștientiza creșterea. Dacă lichidul ascitic este masiv, funcția respiratorie poate fi compromisă, iar pacienții vor acuza dispnee. Există posibilitatea de apariție a hidrotoracelui hepatic, contribuind la simptomele respiratorii. Pacienții cu ascită masivă sunt adesea malnutriți, prezintă atrofie musculară, oboseală și stare de slăbiciune excesivă.

Diagnostic

Diagnosticul ascitei se bazează pe examenul fizic și adesea pe imagistica abdominală. Pacienții acuză mărirea circumferinței taliei, prezintă semnul valului sau poate doar prezența unei matități mobile. Aceasta este stabilită prin așezarea pacientului în clinostatism și apoi trecerea acestuia în decubit lateral stâng sau drept, observându-se deplasarea matității la percuție. Ascitele mici pot fi detectate prin ecografie sau CT. Hidrotoracele hepatic este mai frecvent pe partea dreaptă și implică deplasarea lichidului din spațiul peritoneal prin diafragm în cavitatea toracică.

Atunci când pacienții acuză ascită pentru prima dată, se recomandă efectuarea paracentezei diagnostice în vederea caracterizării lichidului. Aceasta trebuie să includă determinarea proteinelor totale și a albuminei, a numărului de celule sangvine și culturi. După caz, se poate măsura amilaza și se efectuează citologia. În cazul pacienților cu ciroză, concentrația de proteine a lichidului ascitic este destul de redusă, majoritatea pacienților având un nivel de proteine în lichidul ascitic < 1 g/dL. Dezvoltarea gradientului dintre nivelul albuminei serice și nivelul albuminei din fluidul ascitic (SAAG) a înlocuit descrierea lichidului exsudativ sau transsudativ. Atunci când SAAG este > 1,1 g/dL, cauza ascitei este cel mai probabil hipertensiunea portală; acest lucru se întâmplă în cazul cirozei. Atunci când coeficientul este < 1,1 g/dL, cauzele infecțioase sau maligne ale ascitei trebuie luate în considerare. Când nivelul proteinelor lichidului ascitic este foarte scăzut, pacienții sunt expuși riscului de SBP. Nivelul ridicat de eritrocite în lichidul ascitic înseamnă un traumatism sau poate cancer hepatocelular, sau varice omentale rupte. Dacă nivelul absolut al leucocitelor polimorfonucleare este > 250/μL, trebuie să se pună problema infecției lichidului ascitic. Culturile din lichidul ascitic trebuie obținute prin inocularea mediului de cultură la patul bolnavului.

TRATAMENT **Ascita**

Pacienții cu ascită în cantități mici sunt tratați doar cu dietă săracă în sodiu. Dieta obișnuită în Statele Unite conține 6-8 g de sodiu pe zi, iar dacă pacienții iau masa la restaurant sau în fast-food, cantitatea de sodiu poate depăși această valoare. Astfel, este extrem de dificil ca pacienții să își schimbe obiceiurile culinare pentru a ingera < 2 g de sodiu pe zi, doza recomandată. Pacienții sunt adesea surprinși să vadă cât de mult sodiu conține dieta standard în SUA; în consecință, este important ca pacienții să primească broșuri educaționale. Adesea, o recomandare simplă este consumul de alimente proaspete sau înghețate și evitarea mâncărurilor conservate sau procesate, care conțin cantități mari de sodiu pentru conservare. În cazul unei ascite moderate, este necesar tratament diuretic. În mod tradițional, se începe cu o singură doză de 100-200 mg/zi de spironolactonă și furosemid 40-80 mg/zi, în special pentru pacienții cu edeme periferice. Pentru pacienții care nu au primit niciodată diuretice, nereușita dozelor mai sus menționate sugerează nerespectarea dietei sărace în sodiu. În cazul confirmării complianței și al imposibilității de mobilizare a lichidului ascitic, doza de spironolactonă se mărește la 400-600 mg/zi și cea de furosemid la 120-160 mg/zi. Dacă ascita persistă în aceste condiții de mărire a dozelor la pacienții complianți cu dietă săracă în sodiu, atunci aceștia sunt declarați cu *ascită refractară*, modalitățile de tratament alternativ fiind paracenteza cu volum mare repetată sau procedura TIPS (Fig. 42-5). Studiile recente au arătat că TIPS nu ameliorează supraviețuirea pacienților cu ascită. Din păcate, TIPS este asociat frecvent cu encefalopatia hepatică și trebuie aplicat cu grijă, în funcție de caz. Prognosticul pacienților cu ciroză și ascită este nefavorabil, unele studii demonstrând că < 50% dintre pacienți supraviețuiesc la 2 ani după instalarea ascitei. De aceea, trebuie să se ia în considerare transplantul de ficat.

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ

SBP reprezintă o complicație frecventă și severă a ascitei, caracterizată prin infecția spontană a lichidului ascitic fără o sursă intraabdominală. La pacienții cu ciroză și ascită

Scanned with OKEN Scanner

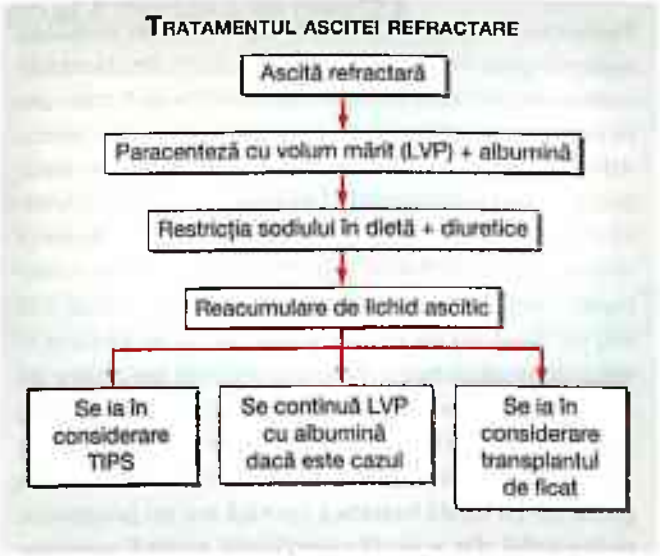


FIGURA 42-5

Tratamentul ascitei refractare. Dintre pacienții care dezvoltă azotemie pe durata administrării de diuretice pentru tratarea ascitei, unii vor avea nevoie de paracenteză cu volum mărit repetată (LVP), alții de șunt portosistemic intrahepatic transjugular (TIPS), iar alții de transplant de ficat. Deciziile sunt individualizate, după caz.

suficient de severă pentru a fi spitalizați, SBP poate apărea în 30% dintre cazuri, având o rată a mortalității de 25%. Translocarea bacteriană reprezintă mecanismul de dezvoltare a SBP, flora intestinală traversând intestinul în ganglionii limfatici mezenterici, determinând bacteriemie și însămânțarea lichidului ascitic. Cele mai comune microorganisme sunt *Escherichia coli* și alte bacterii intestinale; totuși, se pot găsi și bacterii gram pozitive, inclusiv *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* și *Enterococcus* sp. Dacă sunt indentificate mai mult de două microorganisme, trebuie să se aibă în vedere peritonita bacteriană secundară. Diagnosticarea SBP se face atunci când mostra de lichid are un număr de neutrofile absolut > 250/μL. Culturile la patul bolnavului trebuie obținute atunci când lichidul ascitic este extras. Pacienții cu ascită pot acuza febră, status mental modificat, număr de leucocite crescut și durere sau disconfort abdominal sau pot să nu aibă niciunul dintre aceste simptome. În consecință, este nevoie de un nivel crescut de suspiciune clinică, puncția peritoneală fiind importantă în punerea diagnosticului. Tratamentul se face cu cefalosporine de a doua generație, cefotaximul fiind cel mai folosit antibiotic. În cazul pacienților cu hemoragie variceală, frecvența SBP este extrem de crescută, iar profilaxia SBP se recomandă atunci când pacientul se prezintă cu hemoragie de tract GI superior. Mai mult, pentru pacienții cu un episod (sau mai multe) de SBP recuperați, se recomandă administrarea de antibiotice ca profilaxie pentru SBP recurent.

SINDROMUL HEPATORENAL

Sindromul hepatorenal (HRS) este o formă de insuficiență renală funcțională fără patologie renală, care apare la aproximativ 10% dintre pacienții în stadiu avansat de ciroză sau insuficiență hepatică acută. În cazul HRS, există tulburări ale circulației renale arteriale; acestea includ o creștere a rezistenței vasculare renale însoțite de reducerea rezistenței vasculare sistemice. Cauza vasoconstricției renale este cel mai probabil multifactorială și parțial înțeleasă. Diagnosticarea se face de obicei în prezența unei cantități mari de ascită la pacienții cu creștere progresivă a nivelului de creatinină. HRS tipul 1 se caracterizează prin deteriorarea progresivă a funcției renale și reducerea semnificativă a creatininei în 1-2 săptămâni. HRS tipul 2 se caracterizează prin reducerea ratei de filtrare glomerulară cu creșterea nivelului de creatinină serică, dar această formă de HRS este stabil și asociat unei evoluții mai bune decât în cazul tipului 1.

HRS apare frecvent la pacienții cu ascită refractară și necesită excluderea altor cauze de insuficiență renală acută. Din păcate, tratamentul este dificil; în trecut, se foloseau dopamina sau analogii de prostaglandină ca medicație vasodilatatoare renală. Studiile amănunțite nu au reușit să arate beneficiul acestor abordări terapeutice. În prezent, pacienții sunt tratați cu midondrină, un agonist α, asociat cu octreotid și albumină i.v. Cea mai bună terapie pentru HRS este transplantul de ficat; recuperarea funcției renale este tipică în acest caz. Pentru pacienții cu HRS tip 1 sau 2, prognosticul este nefavorabil dacă nu beneficiază de transplant imediat.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Encefalopatia portosistemică este o complicație gravă a bolii hepatice cronice și este definită în general ca alterarea statusului mental și a funcției cognitive în prezența bolii hepatice. În cazul unei leziuni hepatice acute cu insuficiență fulminantă, dezvoltarea encefalopatiei este o condiție pentru diagnosticarea insuficienței hepatice fulminante. Encefalopatia este mult mai comună la pacienții cu boală hepatică cronică. Neurotoxinele derivate din intestin care nu sunt eliminate de ficat din cauza șuntării vasculare și a scăderii masei hepatice ajung la creier și cauzează simptomele cunoscute ca encefalopatie hepatică. Nivelul de amoniac este de obicei ridicat la pacienții cu encefalopatie hepatică, dar corelația dintre gravitatea bolii hepatice și nivelul de amoniac crescut este redusă, majoritatea hepatologilor nebazându-se pe acesta în diagnosticare. Alți compuși și metaboliți care pot contribui la dezvoltarea encefalopatiei includ anumiți neurotransmițători falși și mercaptanii.

Manifestări clinice

În insuficiența hepatică acută, modificările statusului mental pot apărea în câteva săptămâni sau luni. Edemul

Scanned with OKEN Scanner

cerebral poate fi descoperit la pacienții cu encefalopatie severă asociată cu edemul substanței cenușii. Hernia cerebrală reprezintă o complicație extrem de gravă a edemului cerebral în insuficiența hepatică acută, tratamentul fiind destinat reducerii edemului cu manitol și administrarea judicioasă de lichide intravenoase.

La pacienții cu ciroză, encefalopatia este adesea descoperită ca rezultat al anumitor evenimente precipitante, precum hipokaliemia, infecția, conținut crescut de proteine în dietă sau tulburări electrolitice. Pacienții pot prezenta confuzie sau tulburări de personalitate. Aceștia pot fi violenți și greu de controlat; alternativ, pacienții pot fi foarte somnolenți și dificil de trezit. Întrucât evenimentele precipitante sunt comune, acestea trebuie cercetate cu grijă. Dacă pacienții suferă de ascită, trebuie eliminat lichidul prin paracenteză pentru a exclude infecția. Trebuie să se caute sângerarea GI, iar pacienții bine hidratați. Trebuie să se măsoare electroliții și anomaliile corectate. Pacienții cu encefalopatie prezintă adesea asterixis, care se detectează prin extensia brațelor și flectarea mâinilor. În această manevră, pacienții care suferă de encefalopatie au o „fluturare a ficatului", adică o mișcare bruscă a încheieturii în față. Este nevoie ca pacienții să coopereze cu examinatorul; nu se aplică în cazul pacienților cu encefalopatie gravă sau în comă hepatică.

Diagnosticul encefalopatiei hepatice este clinic și necesită un clinician cu experiență pentru a recunoaște și a corela diferitele simptome. Atunci când pacienții suferă de encefalopatie pentru prima dată, aceștia nu sunt conștienți de simptomele lor, dar, după ce au trăit primul episod, aceștia pot identifica dezvoltarea în situațiile următoare și își pot administra singuri medicația pentru a stopa dezvoltarea sau agravarea encefalopatiei.

TRATAMENT Encefalopatia hepatică

Tratamentul este multifactorial și include managementul factorilor precipitanți menționați mai sus. Hidratarea și corectarea dezechilibrului electrolitic sunt necesare câteodată. În trecut, restricționarea proteinelor din dietă era indicată pacienților cu encefalopatie; cu toate acestea, impactul negativ al acestei recomandări se consideră depășind beneficiul în tratarea encefalopatiei, fiind astfel nerecomandat. Există un beneficiu în înlocuirea proteinelor animale cu cele vegetale în cazul unor pacienți cu encefalopatie greu de controlat. Tratamentul principal în encefalopatie, în plus față de corectarea factorilor precipitanți, este folosirea lactulozei, un dizaharid neabsorbabil care determină acidificarea colonului. Purgarea contribuie la eliminarea produșilor nitrogenoși responsabili pentru dezvoltarea encefalopatiei. Scopul terapiei cu lactuloză este eliminarea de materii fecale de 2-3 ori pe zi. Pacienților li se cere să dozeze cantitatea de lactuloză ingerată pentru a obține rezultatul dorit. Antibioticele neabsorbabile sunt adesea utilizate ca terapii adjuvante pentru pacienții care au avut probleme cu lactuloza. Administrarea alternativă a neomicinei și a metronidazolului a fost recomandată pentru a reduce efectele secundare ale fiecăruia: pentru neomicină – insuficiența renală și ototoxicitatea, și pentru metronidazol – neuropatia periferică. Recent, s-a introdus rifaximinul, 550 mg de două ori pe zi, care a fost destul de eficient în tratarea encefalopatiei, neavând efectele secundare ale neomicinei sau ale metronidazolului. Suplimentele cu zinc sunt uneori benefice pacienților cu encefalopatie și sunt relativ inofensive. Dezvoltarea encefalopatiei la pacienții cu boală hepatică cronică are un prognostic nefavorabil, dar această complicație poate fi controlată în majoritatea cazurilor.

MALNUTRIȚIA ÎN CIROZĂ

Întrucât ficatul este implicat direct în metabolismul proteic și energetic al organismului, nu este surprinzător faptul că pacienții cu boală hepatică avansată sunt de obicei malnutriți. Odată ce s-a instalat ciroza, pacienții prezintă catabolism crescut, iar proteinele musculare sunt metabolizate. Sunt numeroși factori care contribuie la malnutriție în ciroză, inclusiv aportul alimentar neadecvat, alterarea absorbției intestinale de nutrimente și a metabolismului proteinelor. Suplimentarea dietetică în tratamentul pacienților cu ciroză este utilă în prevenirea instalării catabolismului.

TULBURĂRI DE COAGULARE

Coagulopatia este aproape universală la pacienții cu ciroză. Apare scăderea sintezei factorilor de coagulare și eliminarea defectuoasă a agenților anticoagulanți. Mai mult, pacienții pot suferi de trombocitopenie din cauza hipersplenismului generat de hipertensiunea portală. Factorii de coagulare dependenți de vitamina K sunt factorii II, VII, IX și X. Vitamina K necesită excreția biliară pentru absorbția sa ulterioară; astfel, pentru pacienții cu sindroame colestatice cronice absorbția vitaminei K este frecvent redusă. Vitamina K, administrată intravenos sau intramuscular, poate corecta rapid această tulburare. Mai frecvent, sinteza factorilor de coagulare dependenți de vitamina K este redusă din cauza scăderii masei hepatice și, în aceste circumstanțe, administrarea parenterală de vitamină K nu ameliorează factorii de coagulare sau timpul de protrombină. Funcția trombocitelor este adesea anormală în cazul pacienților cu boală hepatică cronică, adăugându-se scăderii nivelului trombocitelor cauzate de hipersplenism.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

BOALA OSOASĂ ÎN CIROZĂ

Osteoporoza este frecventă la pacienții cu boală hepatică colestatică cronică din cauza absorbției inadecvate de vitamină D și a scăderii ingestiei de calciu. Rata de resorbție osoasă o depășește pe cea de formare de masă osoasă nouă în cazul pacienților cu ciroză, determinând pierdere osoasă. Densitometria osoasă (DEXA) este o metodă utilizată în diagnosticarea osteoporozei sau a osteopeniei la pacienții cu boală hepatică cronică. Atunci când DEXA indică o pierdere de masă osoasă, trebuie administrați bifosfonați, care sunt eficienți în inhibarea resorbției osoase și în tratamentul osteoporozei.

TULBURĂRI HEMATOLOGICE ÎN CIROZĂ

Sunt numeroase manifestări hematologice ale cirozei, inclusiv anemia din diverse cauze ca hipersplenismul, hemoliza, carența de fier și malnutriția. Macrocitoza este o anomalie comună a morfologiei eritrocitelor, observată la pacienții cu boală hepatică cronică, iar neutropenia apare ca rezultat al hipersplenismului.

Scanned with OKEN Scanner

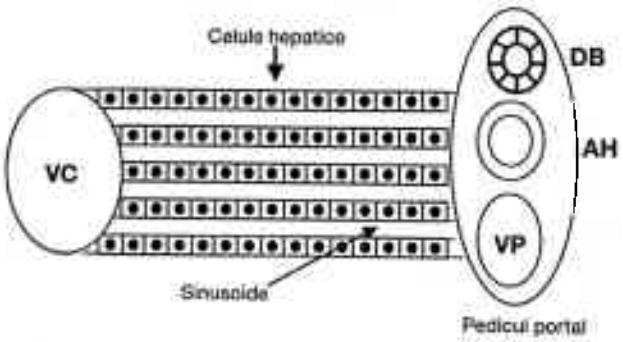
CAPITOLUL 43

ATLAS DE BIOPSII HEPATICE

Jules L. Dienstag ■ Atul K. Bhan

Deși caracteristicile clinice și de laborator oferă indicii despre extinderea procesului inflamator (gradul bolii), gradul de cicatrizare și modificare arhitecturală (stadiul bolii) și natura procesului patologic, biopsia hepatică este considerată „standardul de aur" pentru evaluarea gradului leziunilor ficatului și al fibrozei. Examinarea histologiei ficatului oferă nu doar o bază pentru măsurarea cantitativă a activității și a progresiei bolii, dar oferă și informații calitative care pot direcționa și completa diagnosticul și tratamentul.

Un lob hepatic normal este alcătuit din zona portală (zona 1), lobulară (zona mijlocie sau zona 2) și centrală (zona 3). Pedicului portal conține artera hepatică (AH) și vena portă (VP), care reprezintă dublul aport vascular al ficatului, precum și ductul biliar (DB). Zona lobulară conține cordoane de celule hepatice înconjurate de sinusoide vasculare, iar zona centrală este formată din vena centrală (VC), ramura terminală a venei hepatice (vezi figura de mai jos).



În acest atlas de biopsii hepatice sunt incluse exemple de caracteristici morfologice comune ale tulburărilor hepatice acute și cronice, unele implicând zonele lobulare (de exemplu, modificările inflamatorii lobulare din hepatita acută, degenerarea apoptotică a hepatocitului din hepatita acută și cronică, localizarea antigenului viral în citoplasma hepatocitului și/sau în nuclei, corpii de incluziune virali, depozitele de cupru sau fier, alți corpi de incluziune), și altele implicând pedicului portal (de exemplu, infiltratul mononuclear portal, care se extinde și se revarsă dincolo de limita hepatocitelor periportale în hepatita cronică C, hepatita autoimună și rejectul alografei hepatice) sau zonele centrale (de exemplu, hepatotoxicitatea acută cauzată de acetaminofen). Alte caracteristici histologice importante includ: steatoza hepatică (observată în boala hepatică alcoolică, boala ficatului gras nonalcoolic, în afecțiunile metabolice – inclusiv în bolile mitocondriale - și la pacienții cu hepatită virală cronică), leziunile tractului biliar din pedicului portal (un semn diagnostic important al cirozei biliare primitive, al colangitei sclerozante primare, precum și al rejecției alografei hepatice), colestaza din obstrucția biliară intra- sau extrahepatică sau din bolile infiltrative, proliferarea ductală din necroza hepatocelulară gravă, infiltrarea cu celule plasmatice frecventă în hepatita autoimună, inflamația portală, ce afectează venele porte (endotelialită) din rejecția alografei hepatice și fibroza ușoară până la severă, în modele și distribuții variate, ca o consecință a leziunilor hepatice frecvente în multe afecțiuni. (Toate măririle reflectă obiectivul lentilelor utilizate.)

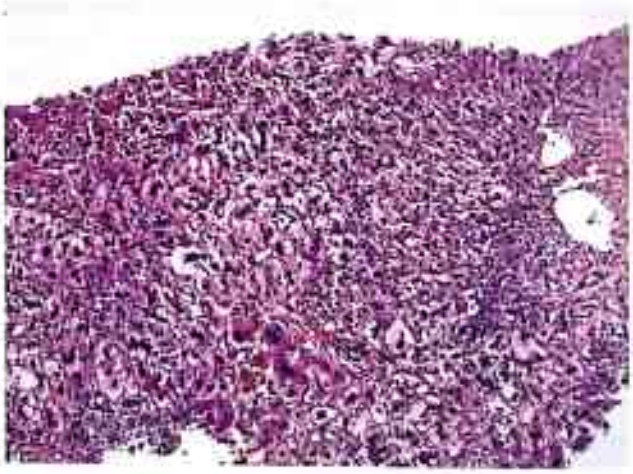


FIGURA 43-1
Hepatită acută cu inflamație lobulară și balonizare hepatocelulară (H&E, 10×).

Scanned with OKEN Scanner

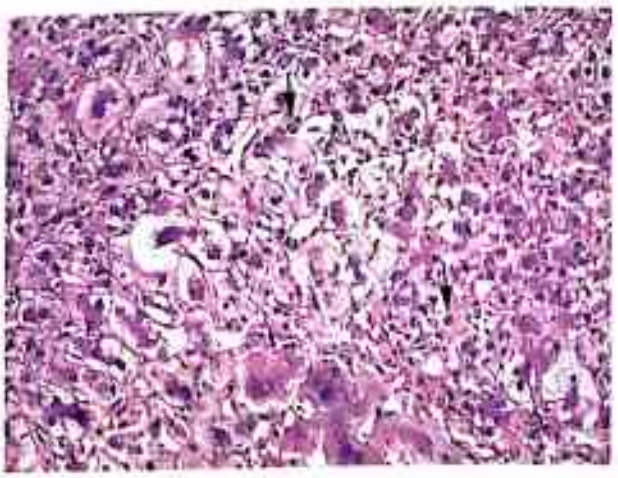


FIGURA 43-2
Hepatită acută, magnificare mai înaltă, arătând inflamație lobulară, balonizare hepatocelulară și corpi acidofilici (*săgeți*) (H&E, 20×).

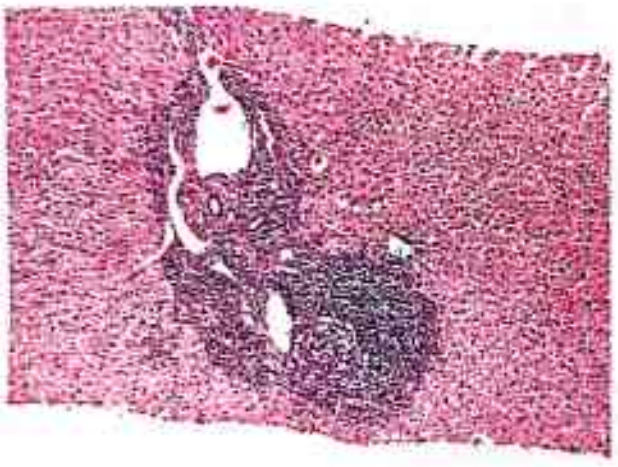


FIGURA 43-3
Hepatită cronică C cu infiltrat limfoid portal și foliculi limfoizi care conțin un centru germinator (H&E, 10×).

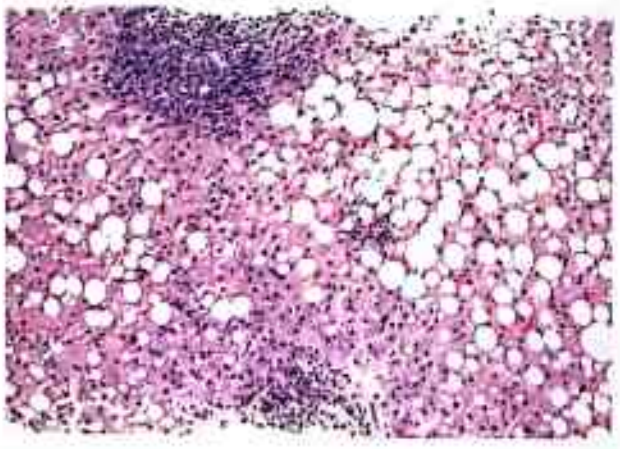


FIGURA 43-4
Hepatită cronică C cu inflamație portală și lobulară și steatoză (H&E, 10×).

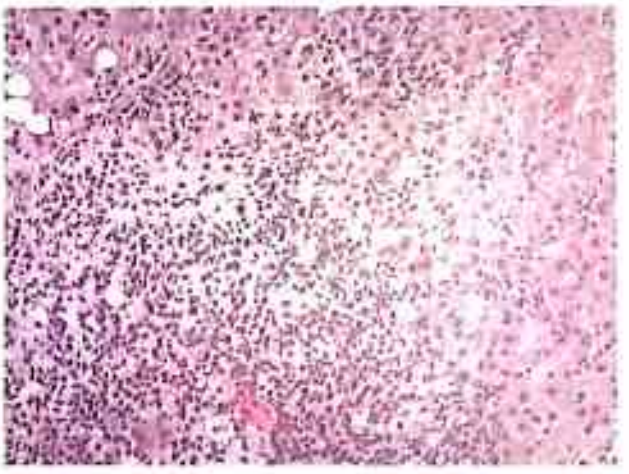


FIGURA 43-5
Hepatită cronică C cu inflamație portală și hepatită de interferență (eroziunea zonei de limită a hepatocitelor periportale prin infiltrarea celulelor mononucleare) (H&E, 20×).

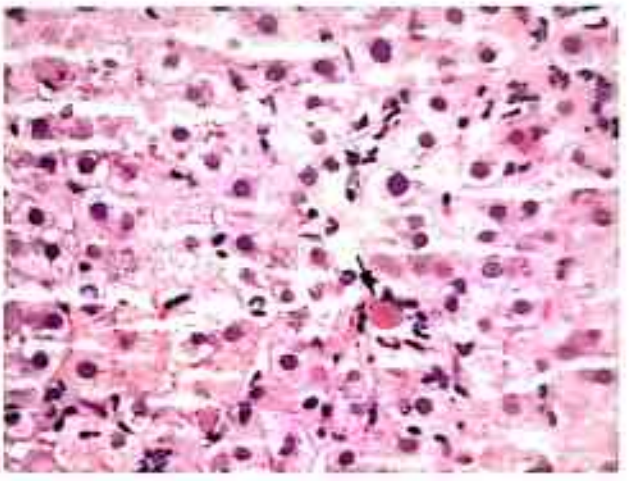


FIGURA 43-6
Inflamație lobulară cu corp acidofil (corp apoptotic) înconjurat de celule limfoide (H&E, 40×).

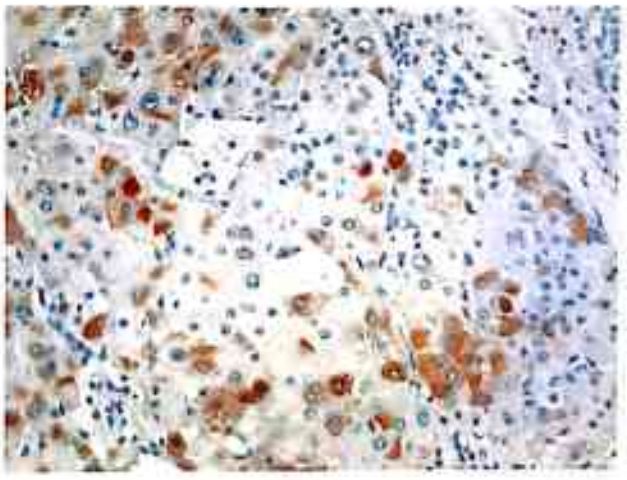


FIGURA 43-7
Hepatită cronică B cu colorație a citoplasmei hepatocelulare pentru antigenul de suprafață hepatitic B (imunoperoxidază, 20×).

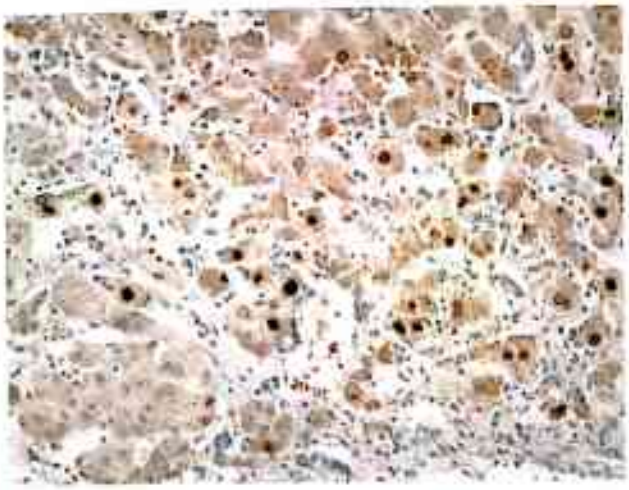


FIGURA 43-8
Hepatită cronică B cu colorație a nucleului hepatocelular pentru antigenul core hepatitic B (imunoperoxidază, 20×).

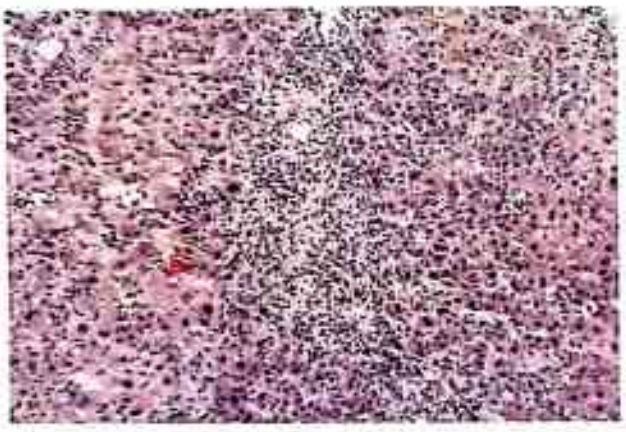


FIGURA 43-9
Hepatită autoimună cu inflamație lobulară și portală, hepatită de interferență și colestază (H&E, 10×).

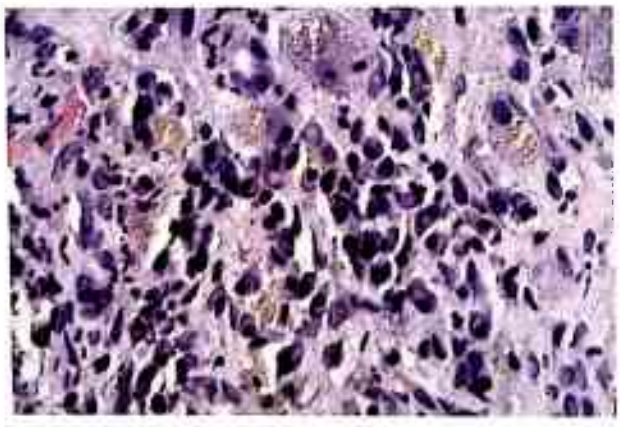


FIGURA 43-10
Hepatită autoimună, o magnificare mai înaltă care arată infiltrat dens al celulelor plasmatice din zonele portale și periportale (H&E, 40×).

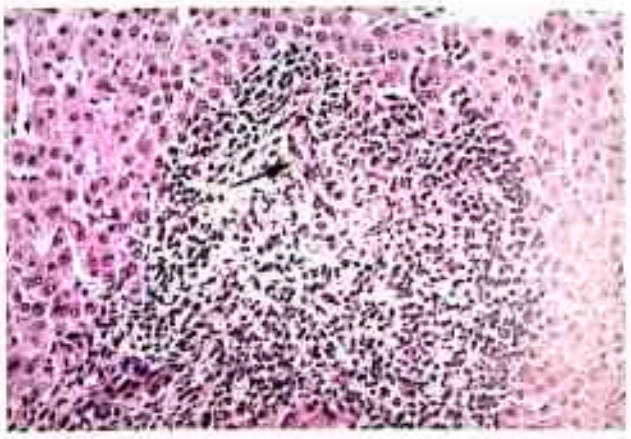


FIGURA 43-11
Ciroză biliară primară cu epiteliul ductului biliar modificat (leziune ductală floridă) (*săgeată*), înconjurat de o reacție granulomatoasă epitelială și de infiltrat limfoplasmocitar (H&E, 40×).

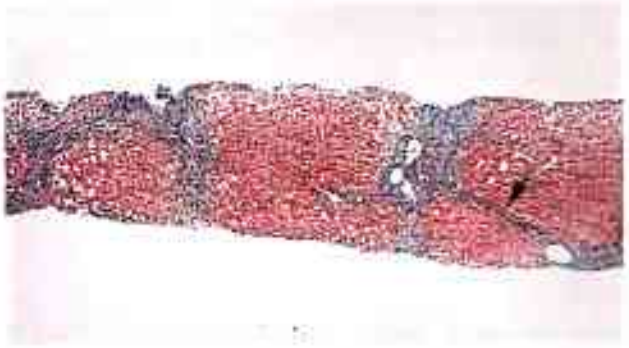


FIGURA 43-12
Hepatită cronică C cu punți de fibroză (*săgeată*) (colorație Masson tricromă, 10×).

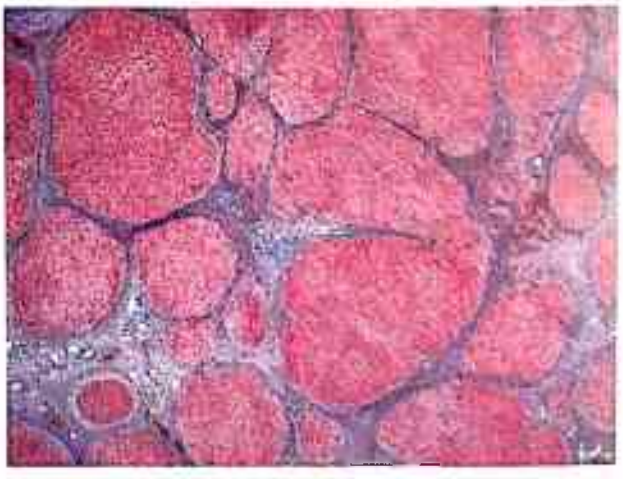


FIGURA 43-13
Ciroză cu alterarea arhitecturii hepatice din cauza fibrozei și a regenerării nodulare hepatocelulare (colorație Masson tricromă, 2×).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

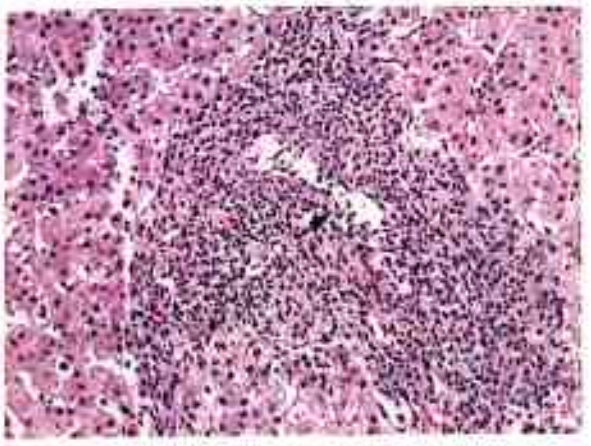


FIGURA 43-14
Rejecție celulară acută a alogrefei ortotopice hepatice, demonstrând un infiltrat celular inflamator mixt (celule limfoide, eozinofile, neutrofile) al pedicului vascular, precum și endotelita venei porte (*săgeată*) și leziunea ductului biliar (H&E, 10×).

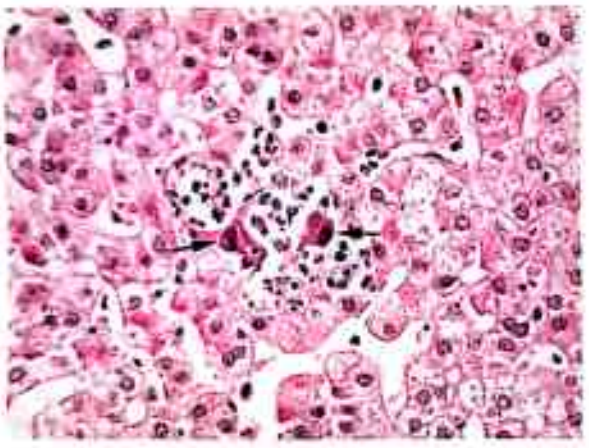


FIGURA 43-15
Alogrefă hepatică cu infecție cu citomegalovirus, prezentând hepatocite cu incluziuni nucleare (*săgeți*) înconjurate de infiltrat neutrofilic și limfoid (H&E, 10×).

FIGURA 43-16
Hepatotoxicitate a acetaminofenului și leziune hepatică indusă de alcool, cu zone de necroză centrolobulare extinse (H&E, 4×).

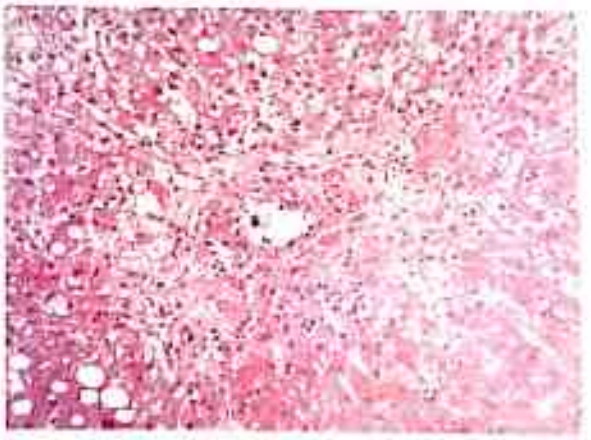


FIGURA 43-17
Hepatotoxicitate a acetaminofenului și leziune hepatică indusă de alcool, cu o magnificare mai înaltă prezentând zonă centrolobulară de necroză cu corpi Mallory (H&E, 20×).

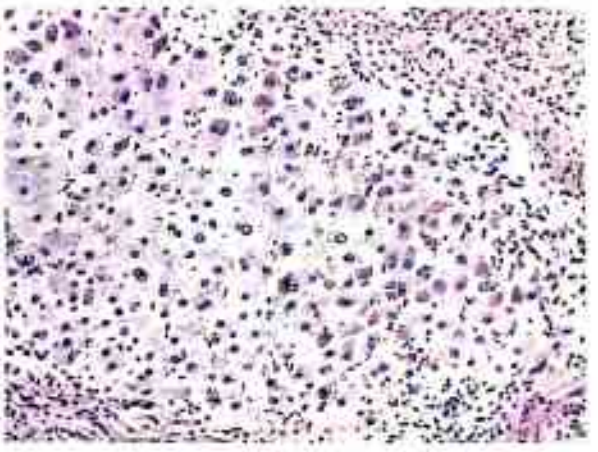


FIGURA 43-18
Deficit de α_1 antitripsină cu globule PAS pozitive, diastazo-rezistente în multe hepatocite, predominant la periferia nodulilor cirotici (PAS, 20×).

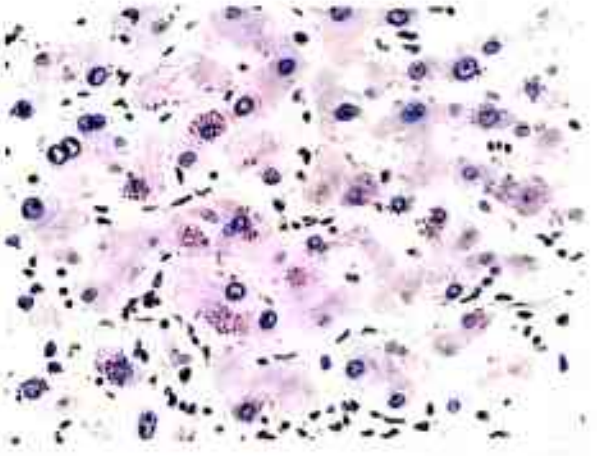


FIGURA 43-19
Deficitul de α_1 antitripsină cu magnificare mai înaltă, cu globule PAS pozitive, diastazo-rezistente (PAS, 40×).

Scanned with OKEN Scanner

FIGURA 43-20
Ciroză secundară hematocromatozei cu carcinom hepatocelular; pigmentul hemosiderinic brun (fier) este prezent în ficatul cirotic în timp ce nodulii de carcinom hepatocelular sunt fără hemosiderină (H&E, 4×).

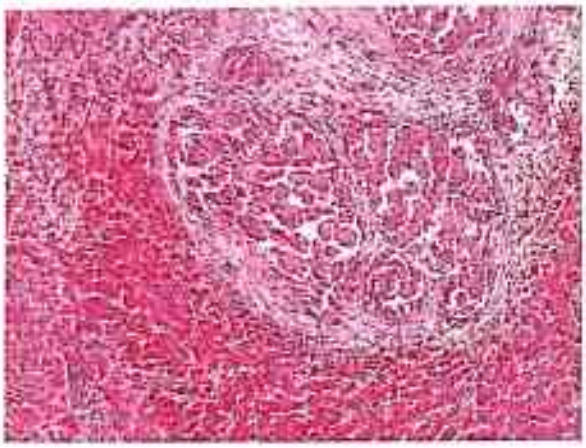


FIGURA 43-21
Ciroză secundară hematocromatozei cu carcinom hepatocelular cu o magnificare mai înaltă, prezentând noduli din celule mari maligne, cu arhitectură foarte dezorganizată (H&E, 10×).

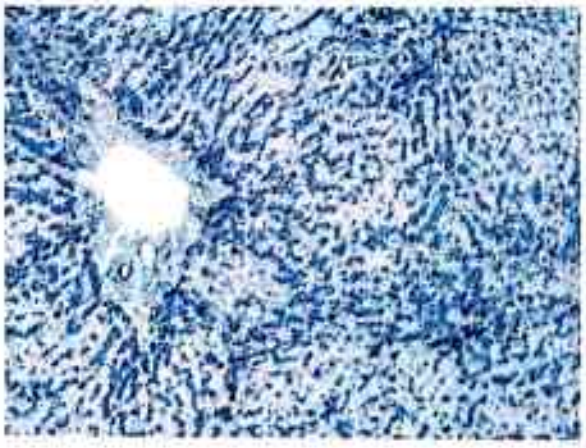


FIGURA 43-22
Hemocromatoză cu o colorație ferică, demonstrând depozite extinse de fier și pattern caracteristic, pericanalicular, al distribuției fierului (colorație cu fier, 10×).

FIGURA 43-23
Colangită sclerozantă primară, prezentând ciroză și fibroză periductală (colorație Masson, 4×).

FIGURA 43-24
Colangită sclerozantă primară, prezentând ductul biliar extrahepatic (în ficat obținut în timpul hepatectomiei într-un transplant hepatic ortotopic) cu inflamație cronică marcată a peretelui și fibroză, precum și cu glande peribiliare (H&E, 2×).

FIGURA 43-25
Colangită sclerozantă primară, arătând colestază periferică (*verde*) și colorație granulară roșie a citoplasmei hepatocitelor din cauza cuprului (colorație rodanină cupru, 20×).

Scanned with OKEN Scanner

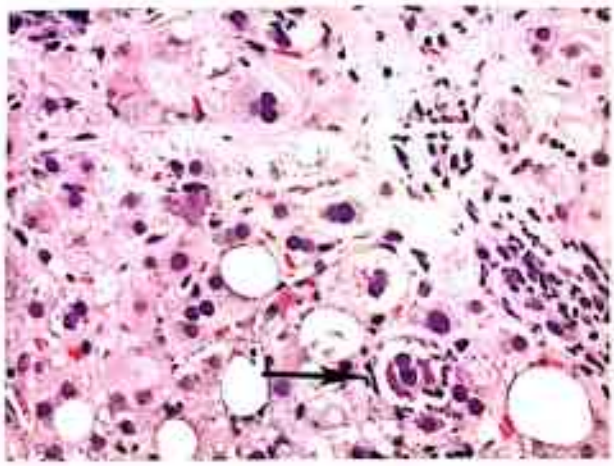


FIGURA 43-26
Steatoză hepatică nonalcoolică (NASH), prezentând steatoză, balonizarea hepatocitelor și corpi Mallory cu o zonă înconjurătoare de leucocite polimorfonucleare (*săgeată*) (H&E, 20×).

FIGURA 43-28
Hepatită acută cu necroză hepatică extinsă cu colaps parenchimal marcat, cu resturi insulare de hepatocite normale și reacție ductală marcată (H&E, 10×).

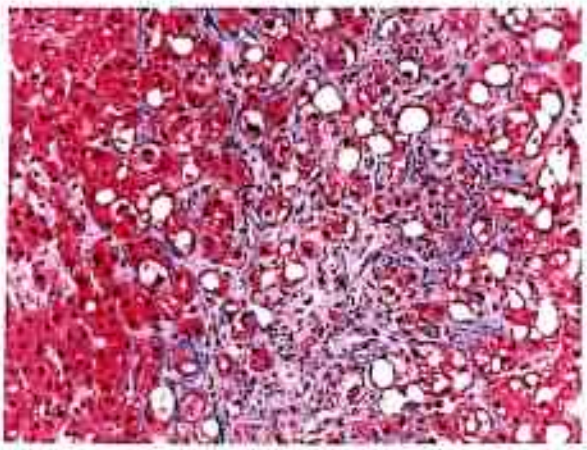


FIGURA 43-27
Steatoză hepatică nonalcoolică (NASH), prezentând steatoză cu fibroză perisinusoidală și pericelulară (H&E, 20×).

FIGURA 43-29
Boala Wilson prezentând ciroză, colaps extins și reacție ductală la un adolescent (H&E, 4×).

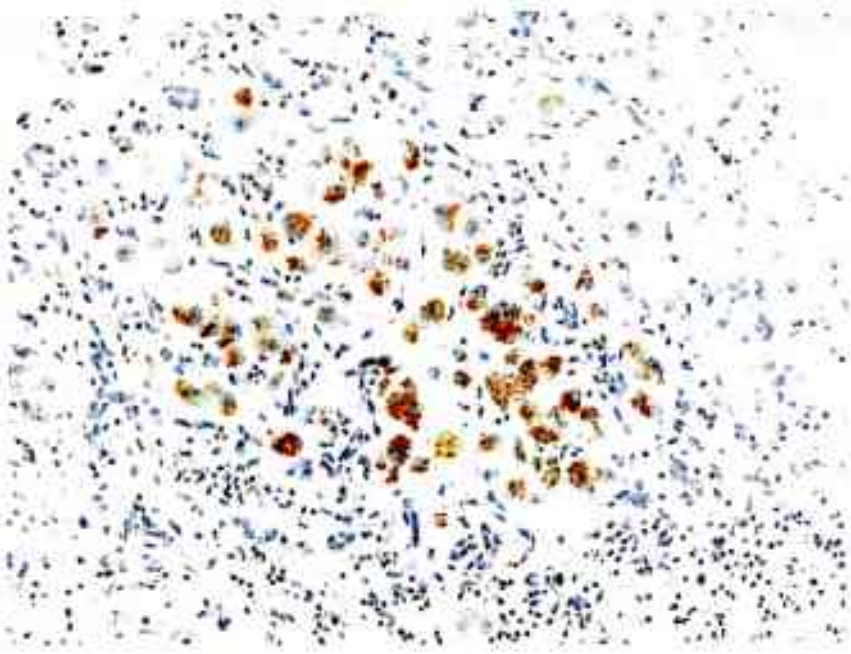


FIGURA 43-30
Boala Wilson evidențiind colorație granulară roșie a citoplasmei hepatocitului într-un nodul cirotic (colorație rodanină cupru, 20×).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 44

BOLILE GENETICE, METABOLICE ȘI INFILTRATIVE CARE AFECTEAZĂ FICATUL

Bruce R. Bacon

O serie de tulburări ale ficatului se încadrează în categoria afecțiunilor genetice, metabolice și infiltrative. Bolile ereditare includ: hemocromatoza, boala Wilson, deficitul de α_1-antitripsină (α_1 AT) și fibroza chistică (CF). Hemocromatoza este cea mai frecventă tulburare moștenită care afectează populația caucaziană, susceptibilitatea genetică pentru această boală fiind identificată la 1 din 250 de persoane. În ultimii 15 ani, a devenit tot mai evident că boala ficatului gras nealcoolic (NAFLD) este cea mai frecventă cauză de creștere a enzimelor hepatice întâlnită la populația din SUA. Din cauza epidemiei de obezitate din Statele Unite, se estimează că 20% din populație poate avea valori anormale ale enzimelor hepatice pe bază de NAFLD și 3% poate avea steatohepatită nonalcoolică (NASH). Bolile infiltrative ale ficatului sunt relativ rare.

BOLILE HEPATICE GENETICE

Hemocromatoza ereditară

Hemocromatoza ereditară (HH) este o afecțiune frecventă ereditară a metabolismului fierului. Cunoștințele noastre despre boală și expresia sa fenotipică s-au schimbat din anul 1996, când a fost identificată gena pentru HH, numită *HFE*, permițând testarea genetică pentru două mari mutații (C282Y și H63D) responsabile pentru HH legată de *HFE*. Ulterior, au fost identificare mai multe gene suplimentare/proteine implicate în reglarea homeostaziei fierului, contribuind la o mai bună înțelegere a absorbției și a excreției celulare a fierului și la caracterizarea cauzelor adiționale ale supraîncărcării ereditare cu fier (**Tabelul 44-1**).

Cei mai mulți pacienți cu HH sunt asimptomatici; totuși, când pacienții se prezintă cu simptome, ele sunt de obicei nespecifice și includ stare de slăbiciune, oboseală, letargie și scădere ponderală. Simptomele specifice de organ includ durere abdominală, artralgii și simptome și semne ale bolii cronice de ficat. Tot mai mult, cei mai mulți pacienți sunt acum identificați înainte de a avea simptome, fie prin studii familiale, fie prin efectuarea unor teste de screening al fierului. Câteva studii prospective populaționale au arătat că homozigozitatea C282Y a fost întâlnită la 1 din 250 de indivizi cu descendență nord-europeană, cu o frecvență a heterozigozității observată la aproximativ 1 din 10 indivizi. Este important de luat în considerare HH la pacienții care se prezintă cu simptome și semne cunoscute să apară în HH. Când se confruntă cu teste anormale ale fierului seric, clinicienii

TABEL 44-1

CLASIFICAREA SINDROAMELOR DE SUPRAÎNCĂRCARE CU FIER
Hemocromatoza ereditară (HH)
Legate de *HFE* (tip 1)
C282Y/C282Y
C282Y/H63D
Alte mutații *HFE*
Nelegate de *HFE*
HH juvenilă
HJV – hemojuvelina (tipul 2a)
HAMP – hepcidina (tip 2b)
HH legată de TfR2 (tipul 3)
HH legată de feroportină (tipul 4)
Supraîncărcarea africană cu fier
Supraîncărcarea secundară cu fier
Anemiile prin încărcare de fier
Supraîncărcare parenterală cu fier
Boala cronică de ficat
Diverse
Supraîncărcarea neonatală cu fier
Aceruloplasminemia
Atransferinemia congenitală

Abrevieri: HJV, hemojuvelina; HAMP, hepcidina; TfR2, receptor 2 de transferină.

nu trebuie să aștepte să apară simptomele sau manifestările tipice ale HH înainte să ia în considerare acest diagnostic. Totuși, odată ce diagnosticul de HH este pus, fie prin teste de screening anormale ale fierului, fie în contextul studiilor familiale, la un pacient cu test genetic anormal, sau la evaluarea unui pacient cu oricare dintre simptomele tipice sau manifestările clinice, diagnosticul definitiv este relativ simplu. Ar trebui obținute nivelurile saturației transferinei [fier seric împărțit la capacitatea totală de legare a fierului (TIBC) sau ale transferinei, ori 100%] și ale feritinei. Ambele vor fi crescute la un pacient simptomatic. Trebuie amintit că feritina este un reactant de fază acută și poate fi crescută într-un număr de alte tulburări inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă sau în diverse boli neoplazice, precum limfomul sau alte cancere. De asemenea, feritina serică este crescută la majoritatea pacienților cu NASH, în absența supraîncărcării cu fier.

În prezent, în cazul în care pacienții au niveluri crescute ale saturației transferinei sau ale feritinei, ar trebui efectuată testarea genetică; dacă sunt homozigoți C282Y sau o combinație heterozigotă (C282Y/H63D), diagnosticul este confirmat. Dacă feritina este > 1000 μg/L, pacientul trebuie propus pentru biopsie hepatică deoarece, la acești indivizi, există o frecvență crescută a fibrozei. Dacă se efectuează biopsie hepatică, se vor găsi depozite de fier în distribuție periportală cu un gradient periportal/pericentral; fierul este găsit predominant în celulele parenchimale, celulele Kupffer fiind cruțate.

TRATAMENT **Hemocromatoza ereditară**

Tratamentul HH este relativ simplu, cu flebotomie săptămânală menită să reducă depozitele de fier, cunoscând că fiecare unitate de sânge conține 200 până la 250 de mg de fier. Dacă pacienții sunt diagnosticați și tratați înainte de dezvoltarea fibrozei hepatice, toate complicațiile bolii pot fi evitate. Flebotomia de întreținere este necesară la majoritatea pacienților și, de obicei, se poate realiza prin înlăturarea unei unități de sânge la fiecare 2-3 luni. Studiile familiale ar trebui să fie efectuate alături de saturația transferinei, feritină și testarea genetica la toate rudele de gradul întâi.

Boala Wilson

Boala Wilson este o afecțiune ereditară a homeostaziei cuprului, descrisă pentru prima data în anul 1912. Gena pentru boala Wilson a fost descoperită în 1993, cu identificarea *ATP7B*. Această ATPază de tip P este implicată în transportul cuprului și este necesară pentru eliminarea cuprului din hepatocit. Astfel, la pacienții cu mutații în *ATP7B*, cuprul este reținut în ficat, ceea ce duce la creșterea stocării de cupru și în cele din urmă la boală hepatică.

Prezentarea clinică a bolii Wilson este variabilă și include hepatită cronică, steatoză hepatică și ciroză la adolescenți și adulți tineri. Manifestările neurologice indică faptul că boala hepatică este prezentă și includ tulburări de vorbire și diverse tulburări de mișcare. Diagnosticul presupune demonstrarea unui nivel redus al ceruloplasminei, creșterea excreției urinare de cupru, prezența inelelor Kayser-Fleischer în cornee și un nivel hepatic crescut de cupru, în cadrul clinic adecvat. Diagnosticul genetic al bolii Wilson este dificil, deoarece au fost descrise > 200 mutații *ATP7B* cu diferite grade de frecvență și de penetrare în anumite populații.

TRATAMENT **Boala Wilson**

Tratamentul constă în medicamente chelatoare de cupru precum D-penicilamina și trientina. De asemenea, a fost stabilit un rol al zincului acetat. Tratamentul medical este pentru toată viața, recăderile severe ce duc la insuficiență hepatică și deces pot să apară la oprirea terapiei. Transplantul hepatic este curativ dacă sunt luate în considerare defectele metabolice de bază și este restaurat fenotipul de bază în raport cu homeostazia cuprului.

Deficitul de α_1-antitripsină

Deficitul de α_1-antitripsină (AAT) a fost descris pentru prima dată la sfârșitul anilor 1960 la pacienții cu boli pulmonare severe. AAT este o glicoproteină de 52 kD, produsă în hepatocite, fagocite și celulele epiteliale pulmonare, care inhibă serin proteazele, în principal elastaza neutrofilică. În deficitul de AAT, cantitățile crescute de elastază neutrofilică determină o leziune pulmonară progresivă prin degradarea elastinei, ducând la emfizem prematur. În anul 1970, s-a descoperit că deficitul de AAT este cauza bolii hepatice neonatale, așa-numita „hepatită neonatală". Astăzi se știe că produce boală hepatică la sugari, copii mici, adolescenți și adulți.

În deficitul de AAT, variantele genei inhibitoare de proteinază (Pi), situată pe cromozomul 14, alterează structura AAT interferând cu excreția hepatocelulară. Polimerii de AAT deformați, agregați, se acumulează în reticulul endoplasmatic al hepatocitelor. Sunt peste 75 de variante diferite de AAT. Nomenclatura convențională identifică variantele normale ca PiMM; aceste persoane au niveluri normale de AAT în sânge. Cele mai frecvente variante anormale au fost numite S și Z. Persoanele homozigote pentru mutația Z (PiZZ) au un nivel scăzut de AAT (aproximativ 15% din normal) și au o susceptibilitate pentru bolile hepatice și/sau pulmonare, dar numai o proporție (aproximativ 25%) dintre pacienții cu PiZZ prezintă manifestările bolii. Variantele nule au niveluri nedetectabile de AAT și sunt susceptibile de boală pulmonară prematură.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Deficitul de AAT a fost identificat în toată populația; totuși, afecțiunea este mai frecventă la pacienții de origine nord-europeană și iberică. Tulburarea afectează aproximativ 1 din 1500-2000 de persoane în America de Nord. Istoria naturală a deficitului de AAT este destul de variabilă, deoarece multe persoane cu varianta PiZZ nu dezvoltă boala, în timp ce altele pot dezvolta ciroză din copilărie, ceea ce duce la transplantul de ficat.

La adulți, diagnosticul se pune de multe ori în cursul evaluării pacienților cu teste hepatice anormale sau la o examinare pentru ciroză. Un indiciu pentru diagnostic poate fi boala pulmonară coexistentă la o vârstă relativ tânără sau antecedente heredocolaterale de boli hepatice și/sau pulmonare. Pacienții pot avea simptome de boală pulmonară cu tuse și dispnee. Boala hepatică poate fi asimptomatică, pacientul acuzând doar o stare de oboseală, sau acesta se poate prezenta cu complicații ale bolii hepatice decompensate.

Diagnosticul deficitului de AAT este confirmat de testele de sânge care arată niveluri serice reduse de AAT, însoțite de determinări Pi. Cei mai mulți pacienți cu boli hepatice fie au PiZZ, fie PiSZ; ocazional, pacienții cu PiMZ au nivel redus de AAT, dar, de obicei, nu suficient de scăzut pentru a provoca boala. Biopsia ficatului este adesea efectuată pentru a determina stadiul fibrozei hepatice și prezintă, în mod caracteristic, globule diastazo-rezistente PAS pozitive în periferia lobulului hepatic.

TRATAMENT **Deficitul de α_1-antitripsină**

Tratamentul deficitului de AAT este de obicei nespecific și suportiv. Pentru pacienții cu afectare hepatică, alte surse de lezare hepatică, cum ar fi alcoolul, ar trebui evitate. Dovezile altor boli de ficat (de exemplu, hepatită virală cu virus B și C, hemocromatoză, NAFLD etc.) ar trebui să fie căutate și tratate, dacă este posibil. Fumatul poate agrava progresia bolii pulmonare în AAT și ar trebui să fie oprit. Pacienții cu boli pulmonare pot fi eligibili pentru a primi perfuzii cu AAT, care s-a demonstrat că stopează deteriorarea în continuare a plămânilor. Dacă boala hepatică se decompensează, ar trebui să urmeze transplantul, care este curativ. După transplant, pacienții exprimă fenotipul Pi al donatorului. În cele din urmă, riscul de carcinom hepatocelular este semnificativ crescut la pacienții cu ciroză din cauza deficitului de AAT.

Fibroza chistică

CF ar trebui de asemenea considerată o formă moștenită de boală hepatică, deși principalele manifestări ale CF includ boala pulmonară cronică și insuficiența pancreatică. Un mic procent de pacienți cu CF care supraviețuiesc până la vârsta adultă au o formă de ciroză biliară caracterizată prin anomalii ale enzimelor hepatice de colestază și dezvoltarea bolii cronice de ficat. Acidul ursodeoxicolic este uneori util în îmbunătățirea testelor hepatice anormale și în reducerea simptomelor. Boala este lent progresivă.

BOLILE HEPATICE METABOLICE

Boala ficatului gras nonalcoolic

NAFLD a fost menționată pentru prima dată în anii 1950, atunci când ficatul gras a fost descris la un grup de pacienți obezi. În 1980, Ludwig și colegii săi de la Clinica Mayo au descris 20 de pacienți obezi, cu diabet zaharat, nealcoolici, care au avut rezultate similare la biopsia hepatică cu pacienții cu boli hepatice alcoolice și a fost introdus termenul de steatohepatită nealcolică. Prevalența NAFLD în Statele Unite și Europa variază între 14 și 20%. Această prevalență crescută se referă direct la epidemia de obezitate întâlnită la aceste populații. În Statele Unite, NASH apare la aproximativ 3% din populația generală, fibroza cauzată de NASH fiind întâlnită la > 40% dintre pacienții obezi. Spectrul NAFLD include steatoza hepatică simplă, care, în timp, poate progresa la NASH, cu dezvoltarea ulterioară a fibrozei și a cirozei. Cauzele steatozei macroveziculare sunt enumerate în Tabelul 44-2. În prezent, este cunoscut faptul că mulți pacienți identificați până acum cu ciroză „criptogenică" au, de fapt, o boală de ficat pe baza NASH, cu rezoluția steatozei odată ce pacienții devin catabolici din cauza cirozei.

Mulți pacienți cu NAFLD care solicită îngrijire medicală sunt identificați ca rezultat al descoperirii întâmplătoare a enzimelor hepatice crescute (ALT, AST). Când pacienții sunt simptomatici, prezintă oboseală sau un vag disconfort în hipocondrul drept. ALT este în general mai mare decât AST și aminotransferazele sunt doar moderat crescute

TABEL 44-2

CAUZELE STEATOZEI MACROVEZICULARE
Rezistență la insulină, hiperinsulinemie
Obezitate centrală
Diabet zaharat de tip 2
Medicamente
Glucocorticoizi
Estrogeni
Tamoxifen
Amiodaronă
Nutriționale
Înfometarea
Deficit proteic (Kwashiorkor)
Deficit de colină
Boli hepatice
Boala Wilson
Hepatită cronică C – genotip 3
Ciroza indiană a copilului
Bypass jejunoileal

(1,5-2 x limita superioară a normalului). Studii recente au arătat că mulți pacienți pot avea fibroză avansată cu NASH și chiar ciroză ca urmare a NASH, având enzime hepatice normale, ceea ce indică faptul că prevalența bolii poate să fie chiar mai mare decât a fost suspectată anterior. NASH este frecvent observată în prezența altor componente ale sindromului metabolic (hipertensiune, diabet zaharat, lipide crescute și obezitate), NAFLD fiind considerat manifestarea hepatică a acestui sindrom (Cap. 60). Rezistența la insulină este legătura de bază între aceste diferite afecțiuni și numeroase studii au arătat că aproape toți pacienții cu NASH au rezistență la insulină. Valorile anormale ale feritinei sunt observate la circa 50% dintre pacienții cu NASH, și un nivel crescut al feritinei poate fi un marker de rezistență la insulină în NASH.

Diagnosticul de NAFLD necesită o anamneză atentă pentru a determina cantitatea de alcool ingerată. Cei mai mulți hepatologi susțin un consum de alcool < 20g/zi pentru a evita boala hepatică alcoolică. Testele de laborator pentru alte boli de ficat precum hepatita B și C, testele pentru fier, ceruloplasmina, nivelurile de alfa$_1$-antitripsină și serologia autoimună ar trebui, de asemenea, determinate. Testele imagistice pot arăta caracteristicile unui ficat gras, dar diagnosticul final al steatozei hepatice sau NASH necesită biopsie hepatică. Biopsia hepatică arată steatoza macroveziculară caracteristică cu grăsime microveziculară identificată ocazional. Un infiltrat inflamator mixt se găsește într-o distribuție lobulară. Caracteristicile histologice ale NASH sunt foarte similare cu cele observate în boala hepatică indusă de alcool; corpii hialini Mallory pot fi văzuți în ambele tulburări, deși numărul de hepatocite care conțin hialinul Mallory și dimensiunea depozitelor sunt frecvent mai mari în boala hepatică alcoolică decât în NASH. Fibroza care apare în NASH are o distribuție caracteristică perisinusoidală și perivenulară. Cele mai multe studii transversale arată că până la 30-40% dintre pacienți cu NASH pot dezvolta fibroză avansată, ciroza fiind identificată în 10-15% dintre indivizii din serie. Din ce în ce mai mult, sunt identificați pacienți cu ciroză criptogenică ce au avut, cel mai probabil, NASH timp de decenii. Acești pacienți pot dezvolta insuficiență hepatică și pot necesita transplant de ficat, iar unii pot progresa spre dezvoltarea cancerului hepatocelular. De multe ori, atunci când sunt cirotici, acești pacienți nu vor avea steatoză la biopsie, dar, în urma transplantului, NAFLD va reapărea frecvent.

TRATAMENT **Boala ficatului gras nonalcolic**

Baza tratamentului bolii ficatului gras este scăderea în greutate și exercițiul fizic, ceea ce este greu de realizat în acest grup populațional. Ca un ajutor pentru pierderea în greutate, s-a demonstrat că orlistatul, care este un inhibitor reversibil al lipazei gastrice și pancreatice, a determinat o scădere mică a greutății corporale și este de obicei destul de bine tolerat. Acest medicament este acum disponibil fără prescripție medicală. Chirurgia bariatrică a fost utilizată și arată un succes remarcabil, dar este evident o manevră destul de drastică pentru inducerea pierderii în greutate. Studii recente s-au axat pe prezența rezistenței la insulină în centrul mecanismelor fiziopatologice ale NAFLD. Tiazolidindionele sunt inhibitori al gama PPAR, care îmbunătățesc sensibilitatea la insulină în adipocite și mușchii scheletici prin reglarea protein kinazelor specifice implicate în scăderea sintezei acizilor grași. Două medicamente – pioglitizona și rosiglitizona – sunt disponibile în prezent și sunt evaluate ca potențiale opțiuni terapeutice în tratamentul NASH. Antioxidanții au fost de asemenea utilizați, un recent studiu multicentric extins a arătat beneficiile suplimentării cu vitamină E. Tratamentul hiperlipidemiei cu statine a demonstrat îmbunătățirea enzimelor hepatice, dar ele nu au fost evaluate pentru efectele asupra histologiei. Acidul ursodeoxicolic îmbunătățește enzimele hepatice la pacienții cu multe boli de ficat, dar nu a fost definitiv de ajutor pentru boala ficatului gras. În prezent, eforturile ar trebui să fie direcționate către încurajarea pacienților cu NAFLD să piardă în greutate și să facă exerciții fizice.

Bolile de stocare a lipidelor

Există un număr de boli de stocare a lipidelor care implică ficatul, incluzând bolile ereditare rare ca boala Gaucher sau boala Niemann-Pick. Alte boli rare includ abetalipoproteinemia, boala Tangier, boala Fabray, hiperlipoproteinemia tip I și V. Hepatomegalia este prezentă din cauza creșterii depozitelor de grăsime și a glicogenului hepatic.

Porfiriile

Porfiriile sunt un grup de tulburări metabolice caracterizate prin defecte în biosinteza hemului necesar pentru încorporarea în numeroase hemoproteine precum hemoglobina, mioglobina, catalaza și citocromiile. Porfiriile se pot prezenta ca boli acute sau cronice, cu tulburare acută provocând crize recurente de dureri abdominale și tulburări cronice caracterizate prin leziuni dureroase ale pielii. Porfiria cutanată tardivă (PCT) este cea mai frecventă porfirie. Pacienții se prezintă cu leziuni veziculare caracteristice pe zonele pielii expuse la soare, în principal pe partea dorsală a mâinilor, vârfurile urechilor sau obraji. Aproximativ 40% dintre pacienții cu PCT au mutații ale genei pentru hemocromatoză (*HFE*) și 50% au hepatită C; astfel, testele fierului și analiza mutației HFE, precum și testarea pentru hepatita C ar trebui luate în considerare la toți pacienții care prezintă PCT. PCT se asociază, de asemenea, cu utilizarea excesivă de alcool și a anumitor medicamente, în special estrogeni.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT Porfiriile

Tratamentul de bază al PCT este reducerea fierului prin flebotomie terapeutică, ce are succes în reversul leziunilor cutanate la majoritatea pacienților. Dacă este prezentă hepatita C, aceasta trebuie de asemenea tratată. Porfiria acută intermitentă se prezintă cu dureri abdominale, diagnosticul fiind realizat prin evitarea anumitor factori precipitanți precum înfometarea sau anumite diete. Hemul intravenos ca hematina a fost utilizat ca tratament.

BOLILE INFILTRATIVE

Amiloidoza

Amiloidoza este o boală metabolică de depozitare care rezultă din depunerile de proteine insolubile care sunt aberant pliate și asamblate și apoi depozitate într-o varietate de țesuturi. Amiloidoza este clasificată în două tipuri, primară și secundară, pe baza asocierii cu mielomul (primară) sau cu boli inflamatorii cronice (secundară). În general, boala este considerată rară, deși, în anumite stări de boală sau în anumite grupuri populaționale, aceasta poate fi mai frecventă. De exemplu, atunci când este asociată cu febra mediteraneeană familială, este întâlnită cu frecvență mare la evreii sefarzi și armenii care trăiesc în Armenia și mai puțin frecvent la evrei Ashkenazi, turci și arabi. Amiloidoza afectează frecvent pacienții care suferă de tuberculoză și lepră și poate apărea la 10-15% dintre pacienții cu spondilită anchilozantă, artrită reumatoidă sau boala Crohn. Într-o serie de patologie chirurgicală, amiloidul a fost găsit la < 1% dintre cazuri. Ficatul este de obicei implicat în amiloidoza sistemică, dar este adesea inaparent clinic și evidențiat doar la autopsie. Caracteristicile patologice hepatice includ colorarea pozitivă cu roșu de Congo: birefringență verde remarcată în lumină polarizată.

Granuloamele

Granuloame sunt adesea găsite în ficat atunci când pacienții sunt evaluați pentru anomalii ale enzimelor din ficatul colestatic. Granuloamele pot fi întâlnite în ciroza biliară primitivă, dar apar și alte caracteristici clinice (de exemplu, prurit, oboseală) și de laborator (teste hepatice colestatice, anticorpi antimitocondriali) care permit un diagnostic definitiv al acestei afecțiuni. Infiltrarea granulomatoasă poate fi, de asemenea, observată ca manifestare hepatică principală a sarcoidozei, iar acest lucru este prezentarea cea mai frecventă a granuloamelor hepatice. Majoritatea acestor pacienți nu necesită niciun tratament specific, altul decât ceea ce s-ar fi folosit în mod normal pentru tratamentul sarcoidozei. Totuși, un subgrup mic poate dezvolta o reacție desmoplazică deosebit de supărătoare, cu o accentuare semnificativă a fibrozei, care poate progresa spre ciroză și insuficiență hepatică. Acești pacienți pot necesita tratament cu terapie imunosupresoare și transplant de ficat. La pacienții care au granuloame în ficat neasociate cu sarcoidoza, tratamentul este rareori necesar.

Diagnosticul necesită biopsie hepatică și este importantă stabilirea unui diagnostic, astfel încât să fie atent identificată o cauză pentru enzimele hepatice crescute. Unele medicamente pot provoca infiltrarea granulomatoasă a ficatului, cel mai notabil fiind alopurinolul.

Limfomul

Implicarea ficatului în limfom poate fi uneori cu leziuni de masă voluminoase, dar poate fi, de asemenea, ca o tulburare infiltrativă dificil de diagnosticat, care nu prezintă trăsături caracteristice la studiile imagistice abdominale. Pacienții se pot prezenta cu boală hepatică severă, icter, hipoalbuminemie, aminotransferaze crescute ușor până la moderat și fosfatază alcalină crescută.

Pentru diagnostic, este necesară biopsia hepatică și aceasta ar trebui să fie luată în considerare atunci când testele obișnuite de sânge nu conduc la un diagnostic al disfuncției hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 45

BOLILE VEZICULEI BILIARE ȘI ALE DUCTELOR BILIARE

Norton J. Greenberger ■ Gustav Paumgartner

FIZIOLOGIA PRODUCERII DE BILĂ ȘI A FLUXULUI BILIAR

SECREȚIA ȘI COMPOZIȚIA BILEI

Bila formată în lobulii hepatici este secretată într-o rețea complexă de canalicule, ducte biliare mici și mari care merg alături de vasele limfatice și de ramuri ale venei porte și ale arterei hepatice în sistemul port situat între lobuli. Aceste ducte biliare interlobulare fuzionează pentru a forma ducte biliare septale mari care, la rândul lor, se unesc pentru a forma ductele hepatice stâng și drept ce vor forma canalul hepatic comun. Canalul hepatic comun se alătură ductului cistic al veziculei biliare pentru a forma canalul biliar comun (CBD) care se deschide în duoden (după ce se alătură ductului pancreatic principal) prin ampula lui Vater.

Bila hepatică este un fluid izotonic cu o compoziție electrolitică asemănătoare plasmei sangvine. Compoziția electrolitică a bilei din vezicula biliară diferă de cea a bilei hepatice deoarece cei mai mulți anioni anorganici, clorul și bicarbonatul, au fost înlăturați prin reabsorbție de-a lungul epiteliului veziculei biliare. Ca rezultat al reabsorbției apei, concentrația totală a soluției bilei crește de la 3-4 g/dL, în bila hepatică, la 10-15 g/dL în bila din vezicula biliară.

Componentele majore ale soluției bilei în procent molar includ acizi biliari (80%), lecitină și urme de alte fosfolipide (16%) și colesterol neesterificat (4%). În starea litogenică, valoarea colesterolului poate fi mai mare de 8-10%. Alți constituenți includ bilirubina conjugată, proteine (toate imunoglobulinele, albumina, metaboliții hormonilor și alte proteine metabolizate în ficat), electroliți, mucus și, adesea, medicamente și metaboliții lor.

Secreția totală bazală zilnică de bilă hepatică este de circa 500-600 mL. Multe substanțe luate din sau sintetizate de hepatocit sunt secretate în canaliculele biliare. Membrana canaliculară formează microvili și se asociază cu microfilamente de actină, microtubuli și alte elemente contractile. Înainte de secreția lor în bilă, multe substanțe sunt adunate în hepatocit, în timp ce altele, precum fosfolipidele, o parte din acizii biliari primari și ceva colesterol sunt sintetizate de novo în hepatocit. Trei mecanisme sunt importante în reglarea fluxului biliar: (1) transportul activ al acizilor biliari din hepatocite în canaliculele biliare, (2) transportul activ al altor anioni organici și (3) secreția colangiocelulară. Ultimul este un mecanism mediat de secretină și dependent de AMP ciclic care determină secreția unui lichid bogat în sodiu și bicarbonat în ductele biliare.

Secreția vectorială activă a constituenților biliari din sângele portal în canaliculele biliare este condusă de un set de sisteme de transport polarizate bazolaterale (sinusoidale) și de domeniile membranare apicale canaliculare ale hepatocitului. Două sisteme sinusoidale de absorbție a sărurilor biliare au fost clonate la oameni: cotransportorul Na^+/taurocolat (NTCP, SLC10A1) și proteinele ce transportă anioni organici (OATP) și, de asemenea, o varietate largă de anioni organici nebiliari. Au fost identificate câteva sisteme canaliculare de transport dependente de ATP, „pompe de export" (proteine de transport cu caseta de legare a ATP, cunoscută și ca transportor ABC), dintre care cele mai importante sunt: pompa de export a sărurilor biliare (BSEP, ABCB11), pompa de export a anionilor conjugați (MRP2, ABCC2), care mediază excreția canaliculară a diferitelor conjugate amfifilice formate în faza a II-a a conjugării (de exemplu, bilirubina mono- și diglucuronid și medicamente), pompa de export multidrog (MDR1, ABCB1), pentru compușii cationici hidrofobici, și pompa de export a fosfolipidelor (MDR3, ABCB4). Doi hemitransportori ABCG5/G8, funcționând ca un cuplu, constituie transportorul canalicular pentru colesterol și fitosterol. F1C1 (ATP8B1) este o transferază aminofosfolipidică („flipază") esențială pentru menținerea asimetriei lipidice a membranei canaliculare. Membrana canaliculară conține și sisteme de transport independente de ATP precum anionul schimbător izoform 2 Cl/HCO3 (AE2, SLC4A2) pentru secreția canaliculară a

Scanned with OKEN Scanner

bicarbonatului. Pentru cei mai mulți dintre acești transportori au fost identificate defecte genetice care sunt asociate cu diferite forme de colestază sau defecte ale excreției biliare. F1C1 este un defect în colestaza intrahepatică familială progresivă de tip 1(PF1C1) și în colestaza intrahepatică recurentă benignă tip 1 (BR1C1) și rezultă din ablația funcțiilor celorlalți transportori ATP-dependenți. BSEP este un defect în PFIC2 și BRIC2. Mutațiile MRP2 (ABCC2) determină sindromul Dubin-Johnson, o formă ereditară de hiperbilirubinemie conjugată (Cap. 37).Un defect MDR3 (ABCB4) determină PFIC3. ABCG5/G8, hemitransportorul canalicular pentru colesterol și alți steroli neutri, au un defect în sitosterolemie. Reglatorul transmembranar al fibrozei chistice (CFTR, ABCC7), localizat pe celulele epiteliale ale ductului biliar, dar nu și pe membranele canaliculare, este defect în fibroza chistică, ceea ce se asociază cu o reglare afectată a pH-ului colangiocelular în timpul formării bilei ductale și cu boala hepatică colestazică cronică, ocazional rezultând ciroză biliară.

ACIZII BILIARI

Acizii biliari primari, acidul colic și acidul chenodeoxicolic (CDCA), sunt sintetizați din colesterol în ficat, conjugați cu glicină sau taurină și secretați în bilă. Acizii biliari secundari, incluzând deoxicolatul și litocolatul, sunt formați în colon ca metaboliți bacterieni ai acizilor biliari primari. Totuși, acidul litocolic este mai puțin eficient absorbit din colon decât acidul deoxicolic.Un alt acid biliar secundar, aflat în concentrație mică, este acidul ursodeoxicolic (UDCA), un steroizomer al CDCA. La subiecții sănătoși, raportul de glicină/taurină conjugată în bilă este de aproximativ 3:1.

Acizii biliari sunt molecule asemănătoare detergenților care, în soluții adecvate și deasupra concentrațiilor critice de aproximativ 2 m*M*, formează agregate moleculare numite *micelii*. Colesterolul singur este puțin solubil în medii apoase și solubilitatea sa în bilă depinde atât de concentrația lipidelor totale, cât și de procentajul molar relativ al acizilor biliari și al lecitinei. Raportul normal al acestor constituenți favorizează formarea și solubilizarea *micelilor mixte*, în timp ce rapoartele anormale promovează precipitarea cristalelor de colesterol în bilă prin intermediul unei faze de cristal lichid.

În completarea facilitării excreției biliare a colesterolului, acizii biliari ușurează absorbția intestinală normală a grăsimilor din alimente, în special a colesterolului și a vitaminelor liposolubile, printr-un mecanism transportor micelar (Cap. 15). Acizii biliari servesc și ca forță de conducere fiziologică majoră pentru fluxul hepatic biliar și ajută transportul de apă și electroliți în intestinul subțire și colon.

CIRCULAȚIA ENTEROHEPATICĂ

Acizii biliari sunt eficient conservați în condiții normale. Neconjugați sau conjugați într-un grad mai mic, acizii biliari sunt absorbiți prin *difuziune pasivă* de-a lungul întregului intestin. Cantitativ, mult mai important pentru recirculația sărurilor biliare este, totuși, mecanismul de *transport activ* al acizilor biliari conjugați în ileonul distal (Cap. 15). Acizii biliari reabsorbiți intră în fluxul sangvin și sunt preluați rapid de hepatocite, reconjugați și resecretați în bilă (circulația enterohepatică).

Cantitatea normală de acizi biliari este de aproximativ 2-4 g. În timpul ingestiei unei mese, cantitatea de acid biliar suferă cel puțin unul sau mai multe cicluri enterohepatice, depinzând de dimensiunea și compoziția mesei. În mod normal, cantitatea de acid biliar circulă de 5-10 ori zilnic. Absorbția intestinală a cantității este aproape 95% eficientă, de aceea, pierderile fecale de acizi biliari sunt cuprinse între 0,2 și 0,4 g/zi. În faza constantă, pierderea fecală este compensată de o sinteză zilnică egală de acizi biliari de către ficat și, de aceea, cantitatea acizilor biliari este menținută în echilibru. Acizii biliari reîntorși la ficat inhibă sinteza hepatică de novo a acizilor biliari primari din colesterol prin inhibarea enzimei limitatoare de rată colesterol 7-hidroxilaza. În timp ce pierderea sărurilor biliare prin scaun este de obicei egalată prin creșterea sintezei hepatice, rata maximă a sintezei este de circa 5 g/zi, ceea ce poate fi insuficient pentru a reface cantitatea de acizi biliari acolo unde există o afectare pronunțată a reabsorbției intestinale de săruri biliare.

Expresia transportorilor ABC în circulația enterohepatică și a enzimelor limitatoare de rată a acidului biliar și a sintezei de colesterol sunt reglate printr-o metodă coordonată de receptorii nucleari, care sunt factori de transcripție activați de ligand. Pompa exportatoare de săruri biliare hepatice (BSEP, ABCB11) este reglată de receptorul farnesoid X (FXR), un senzor al acidului biliar care inhibă și sinteza de acid biliar. Expresia transportorului de colesterol ABCG5/G8 este reglată de receptorul hepatic X (LXR), care este un senzor oxisterol.

FUNCȚIILE VEZICULEI BILIARE ȘI ALE SFINCTERELOR

În starea de post, sfincterul Oddi oferă o zonă de presiune crescută a rezistenței la fluxul biliar din CBD în duoden. Această contracție tonică ajută la (1) prevenirea refluxului conținutului duodenal în ductele pancreatic și biliare și (2) la umplerea veziculei biliare. Factorul major care controlează evacuarea veziculei biliare este hormonul peptid colecistochinina (CCK) care este eliberat de mucoasa duodenală ca răspuns la ingestia de grăsimi și aminoacizi. CCK produce (1) contracția puternică a vezicii biliare, (2) scăderea rezistenței sfincterului Oddi și (3) creșterea fluxului conținutului biliar în duoden.

Bila hepatică este concentrată în vezicula biliară prin absorbția transmurală dependentă de energie a apei și a electroliților. Aproape întreaga cantitate de bilă poate fi sechestrată în vezicula biliară după o noapte de post pentru a fi eliberată în duoden cu prima masă a zilei. Capacitatea normală a veziculei biliare este de aproximativ 30 mL de bilă.

BOLILE VEZICULEI BILIARE

MALFORMAȚII CONGENITALE

Malformațiile tractului biliar nu sunt rare și includ anomalii cu privire la număr, dimensiune și formă (de exemplu, agenezia veziculei biliare, duplicație, colecist rudimentar sau supradimensionat „gigantic" și diverticul). *Capul frigian* este o entitate inofensivă din punct de vedere clinic în care un sept parțial sau complet (sau pliu) separă fundul de organ. Anomaliile de poziție sau suspendare nu sunt mai puțin frecvente și includ veziculă biliară în partea stângă, veziculă biliară intrahepatică, retrodispunere a vezicii biliare și vezică „plutitoare". Această din urmă situație predispune la torsiune acută, volvulus sau hernie a veziculei biliare.

LITIAZA BILIARĂ

Epidemiologie și patogeneză

Litiaza biliară este o afecțiune destul de frecventă în majoritatea țărilor occidentale. În Statele Unite, al treilea National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) a relevat o prevalență totală a calculilor biliari de 7,9% la bărbați și 16,6% la femei. Prevalența a fost mai crescută la americanii de origine mexicană (8,9% la bărbați, 26,7% la femei), intermediară la albii non-hispanici (8,6% la bărbați, 16,6% la femei) și scăzută la afro-americani (5,3% la bărbați, 13,9% la femei).

Calculii biliari se formează din cauza compoziției anormale a bilei. Aceștia sunt împărțiți în două tipuri principale: colesterolici, care reprezintă mai mult de 80% din total, și pigmentari, care reprezintă mai puțin de 20%. Calculii biliari colesterolici conțin de obicei > 50% monohidrat de colesterol, plus un amestec de săruri de calciu, pigmenți biliari și proteine; cei pigmentari sunt compuși în principal din bilirubinat de calciu, conțin < 20% colesterol și sunt clasificați în tipul „negru" și tipul „maro", acestea din urmă formându-se în urma infecțiilor biliare cronice.

Calculii colesterolici și noroiul biliar

Colesterolul este insolubil în apă și necesită dispersie apoasă fie în micelii, fie în vezicule, care necesită prezența unei a doua lipide în vederea solubilizării colesterolului. Colesterolul și fosfolipidele sunt secretate în bilă ca vezicule bistratificate unilamelare, care sunt convertite în micelii mixte alcătuite din acizi biliari, fosfolipide și colesterol, prin acțiunea acizilor biliari. Dacă există un exces de colesterol în raport cu fosfolipidele și acizii biliari, rămân veziculele instabile, bogate în colesterol, care sunt agregate în vezicule multilamelare mari, din care se precipită cristalele de colesterol (Fig. 45-1).

În formarea bilei litogene (care formează piatra) sunt implicate mai multe mecanisme importante. Cel mai important este secreția biliară crescută a colesterolului. Acest lucru poate să apară în asociere cu obezitatea, sindromul metabolic, dietele hipercalorice și bogate în colesterol sau cu medicamentele (de exemplu, clofibrat) și poate proveni din creșterea activității hidroximetilglutaril-coenzimă A (HMG-CoA) reductază, o enzimă de limitare a vitezei de sinteză a colesterolului hepatic, și creșterea captării hepatice a colesterolului din sânge. La pacienții cu litiază biliară, colesterolul din alimente *crește* secreția biliară de colesterol. Acest lucru nu se produce la pacienții fără calculi biliari, cu dietă bogată în colesterol. În plus față de factorii de mediu, cum ar fi dietele cu multe calorii și bogate în colesterol, factorii genetici joacă un rol important în litiaza biliară. Un studiu extins referitor la litiaza biliară simptomatică la gemenii suedezi a furnizat dovezi puternice pentru rolul factorilor genetici în patogeneza acestei afecțiuni. Factorii genetici au reprezentat 25%, factorii de

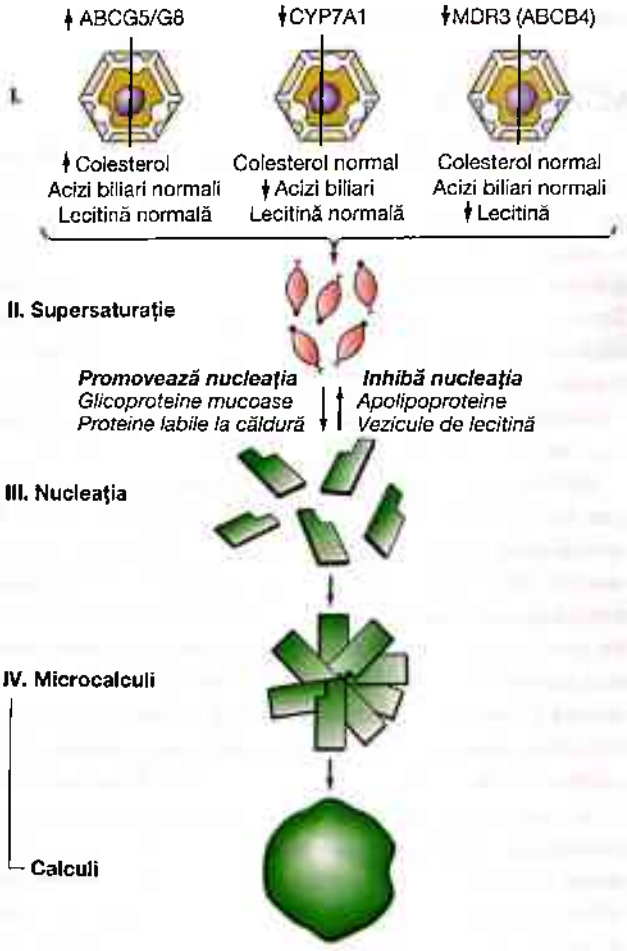


FIGURA 45-1
Schemă ce prezintă patogeneza formării calculilor colesterolici. Condiții sau factori care cresc raportul colesterol/acizi biliari și fosfolipide (lecitină) și favorizează formarea calculilor. ABCB4, transportator cu casetă de legare a ATP; ABCG5/8, transportor G5/G8 cu casetă de legare a ATP (ABC); CYP7A1, citocrom P-450 7A1; MDR3, proteina 3 multidrug rezistentă, numită și pompă de export a fosfolipidelor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

mediu comuni 13%, iar factorii de mediu individuali 62% din variația fenotipică între gemenii monozigoți. Un singur polimorfism nucleotid al genei care codifică transportorul hepatic de colesterol ABCG5/G8 a fost găsit la 21% dintre pacienții cu calculi biliari, dar numai la 9% din populația generală. Se crede că provoacă un câștig în funcția de transportor al colesterolului și contribuie la hipersecreția colesterolului. O prevalență crescută a calculilor biliari se găsește la rudele de gradul întâi ale pacienților cu litiază biliară și la anumite populații etnice, cum ar fi indienii americani, precum și indienii chilieni și hispanicii chilieni. O trăsătură genetică comună a fost identificată pentru unele dintre aceste populații prin analiza ADN-ului mitocondrial. La unii pacienți, poate apărea, de asemenea, afectarea hepatică a conversiei colesterolului în acizi biliari, rezultând o creștere a raportului colesterol litogenic/acid biliar. Deși cei mai mulți calculi colesterolici au o bază poligenică, există cauze monogenice rare (mendeliene). Recent, s-a demonstrat că o mutație în gena *CYP7A1* determină deficiența enzimei colesterol 7-hidroxilază, care catalizează etapa inițială în catabolismul colesterolului și sinteza acizilor biliari. Starea homozigotă este asociată cu hipercolesterolemie și calculi biliari. Deoarece fenotipul este exprimat în stare heterozigotă, mutațiile genei *CYP7A1* pot contribui la apariția calculilor biliari colesterolici. Mutațiile în gena *MDR3* (ABCB4), care codifică pompa de export a fosfolipidelor în membrana canaliculară a hepatocitelor, pot provoca secreția inadecvată de fosfolipide în bilă, ceea ce determină suprasaturarea în colesterol a bilei și formarea de calculi biliari colesterolici în vezicula biliară și în canalele biliare. Astfel, un exces de colesterol biliar în raport cu acizii biliari și fosfolipidele este în primul rând cauzat de hipersecreția de colesterol, dar hiposecreția acizilor biliari sau a fosfolipidelor poate contribui și ea. O tulburare suplimentară a metabolismului acizilor biliari, care este de natură să contribuie la suprasaturarea bilei cu colesterol, este conversia sporită a acidului colic în acid dezoxicolic, cu înlocuirea pool-ului acidului colic cu un pool extins al acidului dezoxicolic. Poate fi rezultatul dehidroxilării sporite a acidului colic și al absorbției crescute a acidului dezoxicolic nou format. Secreția dezoxicolată crescută este asociată cu hipersecreție de colesterol în bilă.

În timp ce suprasaturarea bilei cu colesterol este o condiție importantă pentru formarea calculilor biliari, nu este în general suficientă prin ea însăși pentru a produce precipitații de colesterol *in vivo*. Cele mai multe persoane cu bilă suprasaturată nu fac pietre, deoarece timpul necesar pentru cristalele de colesterol să se nucleeze și să crească este mai mare decât timpul pe care îl petrece bila în vezicula biliară.

Un mecanism important este *nucleația* cristalelor de colesterol monohidrat, care este foarte mult accelerată în bila litogenică umană. Nucleația accelerată a colesterolului monohidrat în bilă este cauzată fie de un *exces de factori pronucleație* sau o *deficiență de factori antinucleație*. Glicoproteinele mucinice și unele non-mucinice, în principal imunoglobuline, par a fi factori pronucleație, în timp ce apolipoproteinele A-I și A-II și alte glicoproteine par a fi factori antinucleație. Nucleația cristalelor de colesterol monohidrat și creșterea cristalelor apar probabil în stratul de gel mucină. Fuziunea veziculelor duce la formarea de cristale lichide, care, la rândul lor, sunt nucleate în cristale solide de colesterol monohidrat. Creșterea continuă a cristalelor are loc prin nucleația directă a moleculelor de colesterol din veziculele biliare unilamelare sau multilamelare suprasaturate.

Un al treilea mecanism important în formarea calculilor biliari de colesterol este *hipomotilitatea veziculei biliare*. Dacă vezicula biliară ar goli complet toată bila suprasaturată sau conținând cristale, pietrele nu ar putea să crească. Un procent ridicat de pacienți cu calculi biliari prezintă anomalii de golire a vezicii biliare. Studiile ecografice arată că pacienții cu calculi biliari prezintă un volum sporit al veziculei biliare în timpul postului și, de asemenea, după testul prânzului (volum rezidual) și că golirea fracționată după stimularea vezicii biliare scade.

Noroiul biliar este un material gros mucos care, la examinarea microscopică, apare format din cristale lichide cu colesterol-lecitină, cristale de colesterol monohidrat, bilirubinat de calciu și gel de mucină. Noroiul biliar formează în mod obișnuit un strat în semilună în porțiunea cea mai dependentă a veziculei biliare și este recunoscut prin ecouri caracteristice pe ecografie (vezi mai jos). Prezența noroiului biliar implică două anomalii: (1) echilibrul normal între secreția de mucină a colecistului și eliminare a fost afectat și (2) a avut loc nucleația substanțelor biliare dizolvate. Faptul că noroiul biliar poate fi o formă precursoare a bolii litiazice biliare este evident din mai multe observații. Într-un studiu, 96 de pacienți cu noroi biliar au fost monitorizați prin serii de studii ulterioare cu ultrasunete. La 18% dintre ei, noroiul biliar a dispărut și nu a reapărut timp de cel puțin 2 ani. La 60%, noroiul biliar a dispărut și a reapărut; la 14%, au apărut calculii biliari (8% asimptomatici, 6% simptomatici) și 6% au prezentat dureri biliare severe, cu sau fără pancreatită acută. La 12 pacienți s-au efectuat colecistectomii, 6 asociate cu dureri date de calculi biliari și 3 la pacienții simptomatici cu noroi, dar fără calculi biliari, care au avut atacuri anterioare de pancreatită; aceasta din urmă nu a reapărut după colecistectomie. Trebuie subliniat faptul că noroiul biliar se poate dezvolta cu tulburări care cauzează hipomotilitatea vezicii biliare; de exemplu, intervenție chirurgicală, arsuri, nutriție parenterală totală, sarcină, contraceptive orale – toate fiind asociate cu formarea calculilor biliari. Cu toate acestea, prezența noroiului biliar presupune suprasaturarea bilei fie cu colesterol, fie cu bilirubinat de calciu.

Alte două situații sunt asociate cu formarea calculilor colesterolici sau a noroiului biliar: sarcina și scăderea rapidă în greutate printr-o dietă foarte scăzută în calorii. Se pare că există două modificări importante în timpul sarcinii, care contribuie la o „stare colelitogenică": (1) creșterea semnificativă a saturației cu colesterol a bilei în al treilea trimestru

Scanned with OKEN Scanner

și (2) contracția lentă a veziculei biliare ca răspuns la un prânz standard, rezultând în afectarea golirii veziculei biliare. Faptul că aceste modificări sunt legate de sarcina în sine este susținut de mai multe studii care arată inversarea acestor anomalii destul de rapid după naștere. În timpul sarcinii, noroiul biliar se dezvoltă la 20-30% dintre femei și calculii biliari la 5-12%. Deși noroiul biliar este o constatare obișnuită în timpul sarcinii, este adesea asimptomatic și de multe ori se remite spontan după naștere. Calculii biliari, care sunt mai puțin frecvenți decât noroiul și asociați adesea cu colica biliară, pot dispărea de asemenea după naștere, din cauza dizolvării spontane legate de bilă, care devine nesaturată cu colesterol postpartum.

Aproximativ 10-20% dintre persoanele cu scădere rapidă în greutate realizată prin diete foarte sărace în calorii dezvoltă calculi biliari. Un studiu care a implicat 600 de pacienți care au terminat o dietă de 16 săptămâni, cu 520-kcal/zi, UDCA într-o doză de 600 mg/zi s-a dovedit extrem de eficient în prevenirea formării calculilor biliari; calculii biliari s-au dezvoltat la doar 3% dintre beneficiarii UDCA, comparativ cu 28% dintre pacienții tratați cu placebo.

Pe scurt, calculii biliari colesterolici apar din cauza unor defecte care includ (1) suprasaturarea bilei cu colesterol, (2) nucleația colesterolului monohidrat cu retenție ulterioară a cristalelor și creșterea calculilor, și (3) colecist cu funcție anormală, cu golire întârziată și stază. Alți factori importanți cunoscuți care predispun la formarea calculilor colesterolici sunt redați în **Tabelul 45-1**.

Calculi pigmentari

Calculii pigmentari negri sunt compuși fie din bilirubinat de calciu pur, fie din complexe polimer-like cu calciu și glicoproteine mucinice. Sunt mai frecvenți la pacienții cu status hemolitic cronic (cu creșterea bilirubinei conjugate în bilă), ciroză hepatică, sindromul Gilbert sau fibroză chistică. Calculii biliari la pacienții cu boli ileale, rezecție ileală sau bypass ileal sunt, de asemenea, calculii pigmentari negri. Recircularea enterohepatică a bilirubinei în bolile ileale contribuie la patogeneza lor. Calculii pigmentari maro sunt compuși din săruri de calciu ale bilirubinei neconjugate cu cantități variabile de colesterol și proteine. Ei sunt cauzați de prezența unor cantități crescute de bilirubină neconjugată, insolubilă în bilă, care se precipită pentru a forma pietre. Deconjugarea unui exces de mono- și diglucuronide solubile în bilirubină poate fi mediată de glucuronidaza ß endogenă, dar poate avea loc și prin hidroliză spontană. Uneori, enzima este produsă atunci când bila este cronic infectată cu bacterii, iar astfel de calculi sunt maro. Formarea de calculi pigmentari este deosebit de frecventă la asiatici și este adesea asociată cu infecții ale veziculei biliare și ale arborelui biliar (Tabelul 45-1).

TABEL 45-1

FACTORI PREDISPOZANȚI PENTRU FORMAREA CALCULILOR BILIARI COLESTEROLICI ȘI PIGMENTARI

Calculi colesterolici

1. Factori demografici/genetici: prevalența cea mai mare la indienii nord-americani, indienii chilieni și hispanicii chilieni, mai mare în Europa de Nord și America de Nord decât în Asia, cea mai mică în Japonia; dispoziția familială; aspecte ereditare.
2. Obezitatea, sindromul metabolic: pool-ul acidului biliar și secreție normale, dar secreție biliară crescută a colesterolului.
3. Pierderea în greutate: mobilizarea colesterolului tisular duce la creșterea secreției biliare de colesterol în timp ce circulația enterohepatică a acizilor biliari este scăzută.
4. Hormonii sexuali feminini
   a. Estrogenii stimulează receptorii lipoproteinelor hepatice, cresc absorbția de colesterol din alimente și cresc secreția biliară de colesterol.
   b. Estrogenii naturali, alți estrogeni și contraceptivele orale determină scăderea secreției sărurilor biliare și a conversiei de colesterol la esteri colesterolici.
5. Înaintarea în vârstă: creșterea secreției biliare de colesterol, scăderea pool-ului acizilor biliari, scăderea secreției de săruri biliare
6. Hipomotilitatea vezicii biliare, care duce la stază și la formarea de noroi
   a. Nutriție parenterală prelungită
   b. Post
   c. Sarcină
   d. Medicamente, cum ar fi octreotidul
7. Terapia cu clofibrat: creșterea secreției biliare de colesterol
8. Scăderea secreției de acid biliar
   a. Ciroză biliară primară
   b. Defect genetic al genei *CYP7A1*
9. Scăderea secreției de fosfolipide: defect genetic al genei *MDR3*
10. Diverse
    a. Dietă bogată în calorii, dietă bogată în grăsimi
    b. Leziuni ale măduvei spinării

Calculi pigmentari

1. Factori demografici/genetici: Asia, așezări rurale
2. Hemoliză cronică
3. Ciroză alcoolică
4. Anemie pernicioasă
5. Fibroză chistică
6. Infecții cronice ale tractului biliar, infecții parazitare
7. Înaintarea în vârstă
8. Boală ileală, rezecție ileală sau bypass ileal

Diagnostic

Procedurile de utilizare potențială în diagnosticul litiazei biliare și al altor boli ale veziculei biliare sunt detaliate în **Tabelul 45-2**. Ecografia veziculei biliare este foarte precisă în identificarea litiazei biliare și a înlocuit colecistografia orală (**Fig. 45-2A**). Calculii cu diametrul < 1,5 mm pot fi identificați sigur, cu condiția să se folosească criterii ferme [de exemplu, „umbrirea" acustică a opacităților care sunt în lumenul veziculei biliare și care se schimbă odată

Scanned with OKEN Scanner

cu poziția pacientului (prin gravitație)]. În centrele medicale mari, ratele de ecografii fals-negative și fals-pozitive la pacienții cu calculi biliari sunt aproximativ 2-4%. Noroiul biliar este un material cu activitate ecogenică redusă, care formează de obicei un strat în poziția cea mai joasă a vezicii biliare. Acest strat se schimbă cu modificarea posturii, dar nu reușește să producă umbrire acustică; aceste două caracteristici disting noroiul de calculii biliari. Ultrasunetele pot fi de asemenea utilizate pentru a evalua funcția de golire a veziculei biliare.

Radiografia abdominală simplă poate detecta calculi biliari, conținând suficient calciu pentru a fi radio-opaci (10-15% dintre calculii colesterolici și circa 50% dintre cei pigmentari). Radiografia simplă poate fi, de asemenea, de folos în diagnosticul colecistitei emfizematoase, al veziculei biliare de porțelan, al colecistitei calcaroase, al ileusului biliar.

Colecistografia orală (OCG) a fost în trecut o procedură utilă pentru diagnosticul calculilor biliari, dar a fost înlocuită cu ecografia și astăzi este considerată învechită. Poate fi utilizată pentru a evalua permeabilitatea canalului cistic și funcția de golire a veziculei biliare. Mai mult, OCG poate stabili, de asemenea, dimensiunea și numărul calculilor biliari și gradul de calcificare.

Radiofarmaceuticele, cum ar fi acizii iminodiacetici marcați cu ^{99m}Tc N-substituiți (HIDA, DIDA, DISIDA etc.), sunt extrase rapid din sânge și se excretă în arborele biliar în concentrație mare, chiar și în prezența unor creșteri ușoare până la moderate ale bilirubinei serice. Nevizualizarea veziculei biliare în prezența vizualizării conductelor biliare poate indica obstrucția canalului chistic, colecistita acută și cronică sau absența chirurgicală a organului. Astfel de scanări au unele aplicații în diagnosticul de colecistită acută.

Simptomele litiazei biliare

Calculii biliari produc de obicei simptome, prin inflamație sau obstrucție, ca urmare a migrației lor în canalul cistic sau CBD. Simptomul cel mai specific și caracteristic litiazei biliare este colica biliară, care este o durere constantă și de multe ori de durată (vezi mai jos). Obstrucționarea canalului cistic sau a CBD printr-un calcul produce creșterea presiunii intraluminale și distensia viscerului, care nu pot fi reduse de contracții biliare repetitive. Durerea viscerală care rezultă este în mod tipic o durere severă, constantă sau o senzație de plenitudine în epigastru sau hipocondrul drept, cu iradiere frecventă în zona interscapulară, scapula dreaptă sau umăr.

Colica biliară debutează destul de brusc și poate persista cu intensitate severă 15 minute până la 5 ore, dispărând treptat sau rapid. Este mai degrabă stabilă decât intermitentă, așa cum ar sugera cuvântul *colică*, ce trebuie să fie privit ca un termen impropriu, deși este utilizat pe scară largă. Un

TABEL 45-2

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ A VEZICULEI BILIARE

AVANTAJELE DIAGNOSTICULUI	LIMITELE DIAGNOSTICULUI	COMENTARII
Ecografia veziculei biliare		
Rapidă Identificare corectă a calculilor biliari (> 95%) Scanare simultană a veziculei biliare, a ficatului, a canalelor biliare, a pancreasului Scanarea „în timp real" permite evaluarea volumului și a contractilității veziculei biliare Nu este limitată de icter, sarcină Poate detecta calculi foarte mici	Gaze intestinale Obezitate masivă Ascită	Procedură de elecție pentru detectarea calculilor biliari
Radiografie abdominală simplă		
Cost scăzut Ușor accesibilă	Randament relativ scăzut Contraindicată în sarcină?	Constatări patognomonice în: calculi biliari calcifiați Colecistită calculoasă, veziculă biliară de porțelan Colecistită emfizematoasă Ileus biliar
Scanări cu radioizotopi (HIDA, DIDA etc.)		
Identificare exactă a obstrucției canalului cistic Evaluare simultană a canalelor biliare	Contraindicate în sarcină Bilirubină serică > 103-205 pmol/L (6-12 mg/dL) Colecistrogramă de rezoluție mică	Indicate pentru confirmarea colecistitei acute suspectate; mai puțin sensibile și mai puțin specifice în colecistita cronică; utile în diagnosticul colecistitei calculoase, mai ales dacă sunt administrate CCK pentru a evalua golirea veziculei biliare

Abrevieri: CCK, colecistokinină.

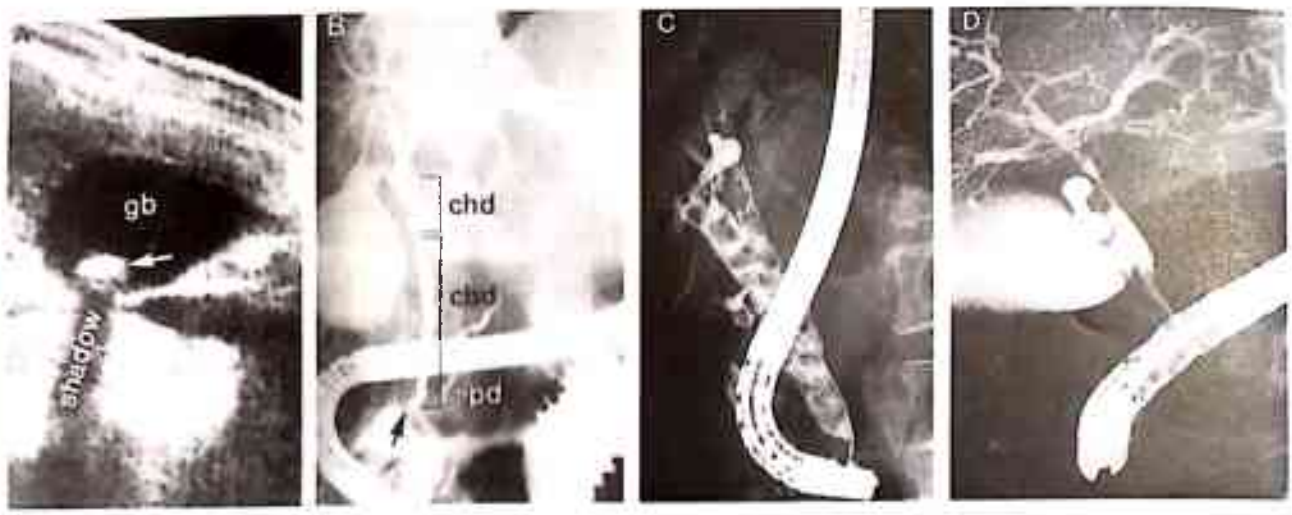


FIGURA 45-2
Exemple de studii cu ultrasunete și radiologice ale tractului biliar. ***A.*** Ecografie care arată o veziculă biliară dilatată conținând un singur calcul mare (*săgeata*), care aruncă o umbră acustică. B. Colangiopancreatogramă endoscopică retrogradă (ERCP) care arată anatomia normală a tractului biliar. Pe lângă endoscop și o veziculă biliară mare verticală, umplută cu substanță de contrast, se vizualizează și ductul hepatic comun (CHD), ductul biliar comun (CBD) și ductul pancreatic (PD). Săgeata arată spre ampula lui Vater. ***C.*** Colangiogramă endoscopică retrogradă (ERC) arată coledocolitiază. Tractul biliar este dilatat și conține mulți calculi radiotransparenți. ***D.*** ERCP arată colangită sclerozantă. Canalul biliar comun arată zone care sunt stricturate și îngustate.

episod de durere biliară ce persistă mai mult de 5 ore trebuie să ridice suspiciunea de colecistită acută (vezi mai jos). Greața și vărsăturile însoțesc frecvent episoadele de durere biliară. Un nivel ridicat al bilirubinei serice și/sau al fosfatazei alcaline sugerează un calcul pe canalul comun. Febra sau frisoanele împreună cu durerea biliară implică de obicei o complicație, adică o colecistită, pancreatită sau colangită. Senzațiile de plenitudine epigastrică vagi, dispepsia, eructațiile, flatulența, în special ca urmare a unei mese bogate în grăsimi, nu trebuie confundate cu durerea biliară. Asemenea simptome sunt frecvent întâlnite la pacienții cu sau fără litiază biliară, dar nu sunt specifice pentru calculi biliari. Colica biliară poate fi precipitată prin consumarea alimentelor grase, a unei mese copioase urmată de o perioadă de repaus alimentar prelungit sau printr-o masă normală; este frecvent nocturnă, apare după câteva ore de odihnă.

Istoria naturală

Litiaza biliară descoperită la un pacient asimptomatic sau la un pacient ale cărui simptome nu se referă la colelitiază este o problemă clinică frecventă. Istoria naturală a calculilor biliari „silențioși" sau asimptomatici a prilejuit multe dezbateri. Un studiu efectuat predominant la pacienți bărbați cu calculi biliari silențioși sugerează faptul că riscul cumulat pentru dezvoltarea simptomelor sau a complicațiilor este relativ scăzut – 10% la 5 ani, 15% la 10 ani și 18% la 15 ani. S-a demonstrat că pacienții rămași asimptomatici timp de 15 ani au puține șanse să dezvolte simptome în continuare, iar majoritatea pacienților care chiar au făcut complicații de la calculii biliari au prezentat *anterior* simptome de avertizare. Concluzii similare se aplică și pacienților diabetici cu calculi biliari silențioși. Analiza deciziei a sugerat că (1) riscul cumulativ de deces din cauza litiazei biliare în timpul gestionării situației prin ținerea pacientului sub observație este mic și (2) colecistectomia profilactică nu este justificată.

Complicațiile care necesită colecistectomie sunt mult mai frecvente la pacienții cu calculi biliari care au prezentat durere biliară. Pacienții descoperiți cu calculi biliari la o vârstă fragedă au mai multe șanse de a dezvolta simptome de litiază biliară decât cei care au > 60 de ani la momentul diagnosticului inițial. Pacienții cu diabet zaharat și litiază biliară pot fi mai susceptibili la complicații septice, dar magnitudinea riscului de complicații biliare septice la pacienții diabetici este incomplet definită.

TRATAMENT Litiaza biliară

TRATAMENT CHIRURGICAL La pacienții cu calculi biliari asimptomatici, riscul de a dezvolta simptome sau complicații care necesită intervenție chirurgicală este destul de mic (1-2% pe an). Astfel, o recomandare pentru colecistectomie la un pacient cu calculi biliari trebuie să se bazeze probabil pe evaluarea a trei factori: (1) prezența unor simptome care sunt destul de frecvente sau destul de severe pentru a interfera cu rutina generală

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

a pacientului, (2) antecedente de complicație a litiazei biliare, adică istoric de colecistită acută, pancreatită, fistulă biliară etc. sau (3) prezența unei boli subiacente care predispune pacientul la risc crescut de complicații ale litiazei biliare (de exemplu, veziculă biliară calcifiată sau de porțelan și/sau un atac anterior de colecistită acută, indiferent de starea simptomatică actuală). Pacienții cu calculi biliari foarte mari (> 3 cm în diametru) și pacienții care au calculi biliari într-un colecist congenital anormal ar putea fi, de asemenea, luați în considerare pentru colecistectomie profilactică. Deși vârsta fragedă este un factor îngrijorător la pacienții asimptomatici cu calculi biliari, puțini specialiști ar recomanda acum colecistectomia la toți pacienții tineri cu litiază silențioasă. Colecistectomia laparoscopică este o abordare de acces minim pentru îndepărtarea veziculei biliare, împreună cu calculii. Avantajele sale includ spitalizarea semnificativ scurtă, un handicap minim, precum și costuri scăzute, și este procedura de alegere pentru majoritatea pacienților menționați pentru colecistectomie electivă.

Din mai multe studii care au implicat > 4 000 de pacienți cărora li s-a efectuat colecistectomie laparoscopică, apar următoarele puncte-cheie: (1) complicațiile apar la circa 4% dintre pacienți, (2), conversia la laparotomie apare la 5%, (3) rata de deces este remarcabil redusă (de exemplu, < 0,1%) și (4) leziunile canalului biliar sunt rare (0,2-0,5%), dar mai frecvente în comparație cu colecistectomia deschisă. Aceste date indică motivul pentru care colecistectomia laparoscopică a devenit „standardul de aur" pentru tratarea litiazei biliare simptomatice.

TRATAMENT MEDICAL – DIZOLVAREA CALCULILOR BILIARI Acidul ursodeoxicolic (UDCA) scade saturația în colesterol a bilei și, de asemenea, pare a produce o fază cristalină lichidă lamelară în bilă, care permite o dispersie a colesterolului din pietre prin mijloace fizico-chimice. UDCA poate întârzia, de asemenea, nucleația cristalelor de colesterol. La pacienții atent selecționați, cu veziculă biliară funcțională și cu pietre radiotransparente < 10 mm în diametru, dizolvarea completă se poate realiza la aproximativ 50% dintre pacienți, în termen de 6 luni până la 2 ani. Pentru rezultate bune într-o perioadă de timp rezonabilă, această terapie ar trebui să se limiteze la calculi radiotransparenți mai mici de 5 mm în diametru. Doza de UDCA ar fi 10-15 mg/kgcorp pe zi. Calculii cu diametrul mai mare de 15 mm se dizolvă rareori. Calculii pigmentari nu răspund la tratamentul cu UDCA. Cea mai mare rată de succes (> 70%) apare la pacienții cu calculi biliari mici (< 5 mm), radiotransparenți, flotanți. Probabil < 10% dintre pacienții cu litiază biliară *simptomatică* sunt candidați pentru un astfel de tratament. Cu toate acestea, pe lângă problema supărătoare a calculilor recurenți (30-50% peste 3-5 ani de monitorizare), există, de asemenea, factorul de a lua un medicament scump pe o perioadă de până la 2 ani.

Avantajele și succesul colecistectomiei laparoscopice au redus în mare parte rolul de dizolvare a calculilor biliari la pacienții care doresc să evite sau nu sunt eligibili pentru colecistectomia electivă. Cu toate acestea, pacienții cu calculi biliari colesterolici care dezvoltă coledocolitiază recurentă după colecistectomie ar trebui să primească pe termen lung tratament cu acid ursodeoxicolic.

COLECISTITA ACUTĂ ȘI CRONICĂ

Colecistita acută

Inflamația acută a peretelui veziculei biliare urmează, de obicei, obstrucției canalului cistic de un calcul. Răspunsul inflamator poate fi explicat prin trei factori: (1) *inflamație mecanică* produsă de presiunea intraluminală și distensia crescute, având ca rezultat ischemia mucoasei și a peretelui vezicular, (2) *inflamație chimică* provocată de eliberarea de lizolecitină (din cauza acțiunii fosfolipazei asupra lecitinei în bilă) și de alți factori de țesut local și (3) *inflamație bacteriană*, care poate juca un rol la 50-85% dintre pacienții cu colecistită acută. Microorganismele cel mai frecvent izolate prin cultivarea secreției biliare din colecist la acești pacienți includ *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Streptococcus* spp. *și Clostridium* spp.

Colecistita acută începe adeseori ca o criză de durere biliară care se agravează treptat. Aproximativ 60-70% dintre pacienți declară că au prezentat atacuri anterioare care s-au rezolvat spontan. Cu toate acestea, pe măsură ce episodul progresează, durerea de colecistită acută devine mai generalizată în hipocondrul drept. Ca și în cazul colicii biliare, durerea din colecistită poate iradia spre zona interscapulară, scapula dreapta sau umărul drept. Semnele peritoneale de inflamație, cum ar fi dureri intense cu disconfort sau dificultate la respirația profundă, pot fi evidente. Pacientul este anorexic și adesea are senzația de greață. Vărsăturile sunt relativ frecvente și pot produce simptome și semne de depleție de volum vascular și extracelular. Icterul este neobișnuit la debutul colecistitei acute, dar poate apărea atunci când modificările inflamatorii edematoase implică ductele hepatobiliare și ganglionii limfatici din jur.

O stare subfebrilă este în mod caracteristic prezentă, dar frisoanele nu sunt mai puțin rare. Hipocondrul drept este aproape invariabil sensibil la palpare. O veziculă biliară mare, tensionată este palpabilă la 25-50% dintre pacienți. Inspirația profundă sau tusea în timpul palpării subcostale a hipocondrului drept produce de obicei durere crescută și oprirea inspirației (semnul lui Murphy). O sensibilitate de rebound în hipocondrul drept este frecventă, la fel ca distensia abdominală și zgomote abdominale hipoactive din cauza ileusului paralitic, dar semnele peritoneale generalizate și rigiditatea abdominală lipsesc de obicei în absența perforării.

Diagnosticul de colecistită acută este de obicei bazat pe o anamneză și un examen fizic caracteristice. Triada debut brusc al durerii în hipocondrul drept, febră și leucocitoză

este foarte sugestivă. În mod obișnuit, se depistează leucocitoza în intervalul de 10 000-15 000 celule pe microlitru, cu o deviație la stânga a formulei leucocitare. Bilirubina serică este ușor ridicată [< 85,5 µmol/L (5 mg/dL)] la mai puțin de jumătate dintre pacienți, în timp ce aproximativ un sfert au creșteri modeste ale aminotransferazelor serice (de obicei mai puțin de cinci ori normalul). Ecografia va demonstra calculi în 90-95% dintre cazuri și este utilă pentru detectarea semnelor inflamației veziculei biliare, inclusiv îngroșarea peretelui, fluidul pericolecistic și dilatarea canalului biliar. Scanarea biliară cu radionuclizi (de exemplu, HIDA) poate confirma, dacă la examenul imagistic al ductului biliar nu se vizualizează vezicula biliară.

La aproximativ 75% dintre pacienții tratați medical remiterea simptomelor acute s-a produs în 2-7 zile de la internare. Cu toate acestea, la 25%, apare o complicație a colecistitei acute în ciuda tratamentului conservator (vezi mai jos). În acest caz, este necesară intervenția chirurgicală promptă. Dintre cei 75% dintre pacienții cu colecistită acută care au o remisie a simptomelor, la aproximativ 25% colecistita va reapărea în termen de un an, iar 60% vor avea cel puțin un episod recurent în următorii 6 ani. Având în vedere istoria naturală a bolii, colecistita acută este cel mai bine tratată prin intervenție chirurgicală timpurie, atunci când este posibil.

Sindromul Mirizzi este o complicație rară, în care un calcul este impactat în canalul cistic sau colul veziculei biliare, provocând compresia CBD, ceea ce determină obstrucția CBD și icter. Ecografia arată calculul biliar situat în afara canalului hepatic. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) (Fig. 45-2B), colangiografia percutanată transhepatică (PTC) sau colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (MRCP) vor demonstra, de obicei, compresia extrinsecă și caracteristică a CBD. Tratamentul chirurgical constă în eliminarea canalului cistic, a veziculei biliare afectate și a calculului impactat. Diagnosticul preoperator de sindrom Mirizzi este important pentru a se evita afectarea CBD.

Colecistita acalculoasă

La 5-10% dintre pacienții cu colecistită acută, calculii care obstrucționează canalul cistic nu pot fi găsiți la o intervenție chirurgicală. În > 50% din astfel de cazuri, nu se găsește o explicație de bază pentru inflamația acalculoasă. Un risc crescut de dezvoltare a colecistitei acalculoase este în special asociat cu traumatisme sau arsuri grave, cu perioada postpartum după o naștere prelungită, precum și cu operații majore chirurgicale nonbiliare și ortopedice în perioada postoperatorie. De asemenea, poate apărea după o perioadă de hiperalimentare parenterală prelungită. Pentru unele dintre aceste cazuri, poate fi responsabil noroiul biliar din canalul cistic. Alți factori precipitanți includ vasculita, adenocarcinomul care obstrucționează vezicula biliară, diabetul zaharat, torsiunea veziculei biliare, infecții bacteriene „neobișnuite" ale veziculei biliare (de exemplu, *Leptospira, Streptococcus, Salmonella* sau *Vibrio cholerae*) și infestarea parazitară a veziculei biliare. Colecistita acalculoasă poate apărea și într-o varietate de alte boli sistemice (sarcoidoză, boli cardiovasculare, tuberculoză, sifilis, actinomicoză etc.).

Deși manifestările clinice ale colecistitei acalculoase sunt imposibil de deosebit de cele ale colecistitei calculoase, inflamația veziculei biliare acute care complică boala subiacentă gravă este caracteristică bolii acalculoase. Ecografia, CT sau examinarea cu radionuclizi care demonstrează o veziculă biliară mare, tensionată, imobilă, fără calculi și cu golire deficitară pe o perioadă prelungită pot fi utile pentru diagnostic în unele cazuri. Frecvența complicațiilor pentru colecistita acalculoasă o depășește pe cea a colecistitei calculoase. Tratamentul cu succes al colecistitei acalculoase pare să depindă în primul rând de diagnosticarea precoce și intervenția chirurgicală, cu o atenție meticuloasă acordată îngrijirii postoperatorii.

Colecistopatia acalculoasă

Motilitatea tulburată a veziculei biliare poate produce dureri biliare recurente la pacienții fără calculi biliari. Perfuzia cu un octapeptid de CCK poate fi utilizată pentru a măsura fracția de ejecție a veziculei biliare în timpul colescintigrafiei. Rezultatele chirurgicale au inclus anomalii precum colecistită cronică, hipertrofie musculară a veziculei biliare și/sau un canal cistic semnificativ îngustat. Unii pacienți au antecedente de boală a veziculei biliare. Următoarele criterii pot fi folosite pentru a identifica pacienții cu colecistită acalculoasă: (1) episoade recurente de durere tipică în hipocondrul drept, caracteristice durerii tractului biliar, (2) colescintigrafie CCK anormală demonstrând o fracție de ejecție a veziculei biliare < 40% și (3) perfuzia de CCK reproduce durerea pacientului. Un indiciu suplimentar ar fi identificarea unei vezicule biliare mari la examenul ecografic. În cele din urmă, trebuie remarcat faptul că disfuncția sfincterului Oddi determină durere recurentă în hipocondrul drept și anomalii la scintigrafia CCK.

Colecistita emfizematoasă

Se crede că așa-numita colecistită emfizematoasă începe cu o colecistită acută (calculoasă sau acalculoasă), urmată de ischemie sau cangrenă a peretelui veziculei biliare și infecția cu un microorganisme producător de gaz. Bacteriile cel mai frecvent implicate sunt bacterii anaerobe, cum ar fi *C. welchii* sau *C. perfringens*, și bacterii aerobe, cum ar fi *E. coli*. Această situație apare cel mai frecvent la bărbații vârstnici și la pacienții cu diabet zaharat. Manifestările clinice sunt, în esență, imposibil de distins de cele ale colecistitei nongazoase. Diagnosticul se pune de obicei printr-o radiografie abdominală simplă la care se constată prezența gazelor în lumenul vezicii biliare, disecarea în peretele vezicii biliare pentru a forma un inel gazos sau în țesuturile pericolecistice. Rata morbidității și ale mortalității în cazul colecistitei emfizematoase este considerabilă. Intervenția chirurgicală promptă și antibioticele adecvate sunt obligatorii.

Colecistita cronică

Inflamația cronică a peretelui veziculei biliare este aproape întotdeauna asociată cu prezența calculilor biliari și se crede

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

că este cauzată de crizele repetate de colecistită subacută sau acută sau de iritația mecanică persistentă a peretelui veziculei biliare produsă de calculii biliari. Bacteriile în bilă apar la > 25% dintre pacienții cu colecistită cronică. Prezența bilei infectate la un pacient cu colecistită *cronică* în curs de colecistectomie electivă crește probabil puțin riscul operator. Colecistita cronică poate fi asimptomatică mai mulți ani, poate progresa spre boală simptomatică a veziculei biliare, spre colecistită acută sau pot apărea complicații (a se vedea mai jos).

Complicațiile colecistitei

Empiem și hidrops

Empiemul veziculei biliare este cauzat de obicei de progresia colecistitei acute cu obstrucție persistentă a canalului cistic până la suprainfectarea bilei stagnante cu un microorganism bacterian care formează puroi. Tabloul clinic seamănă cu al colangitei: stare febrilă, dureri severe în hipocondrul drept, leucocitoză marcată și, de multe ori, stare de prostrație. Empiemul veziculei biliare implică un risc ridicat de septicemie cu Gram-negativi și/sau perforație. Intervenția chirurgicală de urgență asociată cu antibiotice adecvate este necesară de îndată ce este suspectat diagnosticul.

Hidropsul sau mucocelul veziculei biliare poate fi cauzat, de asemenea, de obstrucția prelungită a canalului cistic printr-un calcul mare, solitar. În acest caz, lumenul veziculei biliare obstrucționat este destins progresiv, pe o perioadă de timp, de mucus (mucocele) sau de un transsudat clar (hidrops) produs de celulele epiteliale mucoase. La examenul fizic se descoperă o masă vizibilă, ușor palpabilă, nedureroasă, care uneori se extinde din hipocondrul drept spre fosa iliacă dreaptă. Pacientul cu hidrops vezicular rămâne frecvent asimptomatic, deși poate prezenta o durere cronică în hipocondrul drept. Se efectuează colecistectomie, deoarece pot apărea complicații, de exemplu empiem, perforare sau cangrenă.

Cangrena și perforarea

Cangrena veziculei biliare este rezultatul ischemiei peretelui și al necrozei neuniforme sau complete a țesutului. Bolile subiacente includ adesea distensia semnificativă a veziculei biliare, vasculita, diabetul zaharat, empiemul sau torsiunea, ducând la ocluzie arterială. De obicei, cangrena predispune la perforarea veziculei biliare, dar perforarea poate apărea și în colecistita cronică, fără simptome de avertizare. *Perforațiile localizate* sunt de obicei conținute de omentum sau de aderențe produse de inflamația recurentă a veziculei biliare. Suprainfecția bacteriană a conținutului veziculei biliare fără afectarea peretelui duce la formarea de abcese. Tratamentul constă în colecistectomie, dar unii pacienți grav bolnavi pot fi tratați cu colecistectomie și drenajul abcesului. *Perforarea liberă* este mai rară, dar este asociată cu o rată a mortalității de aproximativ 30%. Acești pacienți pot prezenta o ameliorare bruscă tranzitorie a durerii în hipocondrul drept, pe măsură ce vezicula biliară destinsă se decomprimă; apoi apar semne de peritonită generalizată.

Formarea fistulei și ileusul biliar

Fistulizarea într-un organ adiacent, aderent peretelui veziculei biliare, poate fi cauzată de inflamație și formarea de aderențe. Fistulele în duoden sunt cele mai frecvente, urmate ca frecvență de cele care implică flexura hepatică a colonului, stomacul sau jejunul, peretele abdominal și pelvisul renal. Fistulele biliaro-enterice „silențioase" din punct de vedere clinic, care apar ca o complicație a colecistitei acute, au fost găsite la 5% dintre pacienții care au suferit colecistectomie. Fistulele colecisto-enterice asimptomatice pot fi diagnosticate, uneori, prin găsirea de gaze în arborele biliar pe radiografia abdominală simplă. Radiografia cu bariu și endoscopia tractului gastrointestinal superior sau de colon pot demonstra fistulele. Tratamentul pentru pacientul simptomatic constă de obicei în colecistectomie, explorarea CBD și închiderea tractului fistulos.

Ileusul biliar se referă la obstrucția intestinală mecanică cauzată de trecerea unui calcul mare în lumenul intestinal. Calculul intră de obicei în duoden printr-o fistulă colecisto-enterică de la acest nivel. Localizarea obstrucției produsă de calculul impactat este, de obicei, la nivelul valvei ileocecale, cu condiția ca intestinul subțire învecinat să aibă calibru normal. Majoritatea pacienților nu au un istoric de simptome anterioare ale tractului biliar sau de acuze sugestive pentru colecistită acută sau fistulizare. Se consideră că pietrele mari, > 2,5 cm în diametru, predispun la formarea de fistule prin eroziunea treptată a fundului veziculei biliare. Confirmarea diagnosticului se poate face ocazional, pe radiografie abdominală simplă (de exemplu, obstrucție a intestinului subțire cu gaz în arborele biliar și un calcul ectopic calcificat) sau urmărind radiografiile seriate gastrointestinale superioare (fistulă colecisto-duodenală cu obstrucție a intestinului subțire la nivelul valvei ileocecale). Laparotomia cu extracția calculului (sau propulsia lui în colon) rămâne procedura de elecție pentru a rezolva obstrucția. De asemenea, trebuie efectuată și evacuarea calculilor mari din vezicula biliară. În general, vezicula biliară și aderențele ei la intestin ar trebui lăsate în pace.

Bila Limey (lapte de calciu) și vezicula biliară de porțelan

În concentrație suficientă, sărurile de calciu din lumenul vezicii biliare pot produce precipitarea calciului și opacifierea difuză, tulbure a bilei sau un efect de stratificare pe radiografia abdominală simplă. Această așa-numită bilă Limey sau bilă de lapte de calciu este, de obicei, inofensivă clinic, dar se recomandă colecistectomia, în special când apare într-o veziculă biliară hidropică. În *vezicula biliară de porțelan*, depunerea sărurilor de calciu în peretele unui colecist inflamat cronic poate fi detectată pe radiografia abdominală simplă. Colecistectomia este recomandată la toți pacienții cu vezicule biliară de porțelan, deoarece, într-un procent ridicat de cazuri, este asociată cu dezvoltarea carcinomului veziculei biliare.

TRATAMENT Colecistita acută

TRATAMENT MEDICAL Deşi intervenţia chirurgicală este esenţială în tratamentul colecistitei acute şi al complicaţiilor sale, poate fi necesară o perioadă de stabilizare în spital, înainte de colecistectomie. Este eliminat aportul oral, poate fi indicată aspiraţia nazo-gastrică, iar depleţia de volum şi anomaliile electrolitice extracelulare sunt tratate. Meperidina sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt de obicei folosite pentru analgezie, deoarece acestea produc un spasm mai redus al sfincterului Oddi decât medicamentele de tipul morfinei. Terapia intravenoasă cu antibiotice este, de obicei, indicată la pacienţii cu colecistită acută severă, chiar dacă suprainfecţia bacteriană a bilei nu a avut loc în primele etape ale procesului inflamator. Terapia cu antibiotice este ghidată de cele mai frecvente microorganisme care pot fi prezente şi anume *E. coli*, *Klebsiella* spp. şi *Streptococcus* spp. Antibioticele eficiente includ ureidopenicilinele precum piperacilina sau mezlocilina, ampicilină sulbactam, ciprofloxacin, moxifloxacin şi cefalosporine de generaţia a treia. Ar trebui să existe o acoperire anaerobă cu medicamente cum ar fi metronidazolul, dacă se suspectează colecistită cangrenoasă sau emfizematoasă. Imipenem/meropenem sunt antibiotice parenterale puternice care acoperă întregul spectru de bacterii ce cauzează colangita ascendentă. Acestea ar trebui, totuşi, să fie rezervate pentru cele mai severe infecţii, care pun viaţa în pericol, atunci când alte regimuri au eşuat. Complicaţiile postoperatorii ale infecţiei plăgii, formarea de abcese sau sepsisul sunt reduse la pacienţii trataţi cu antibiotice.

TRATAMENT CHIRURGICAL Momentul optim pentru intervenţia chirurgicală la pacienţii cu colecistită acută depinde de stabilizarea pacientului. Tendinţa clară este spre intervenţie chirurgicală timpurie, iar acest lucru se datorează, în parte, cerinţelor de spitalizare mai scurtă. Colecistectomia în urgenţă sau colecistostomia este, probabil, adecvată la majoritatea pacienţilor la care este suspectată sau confirmată o complicaţie a colecistitei acute, cum ar fi empiemul, colecistita emfizematoasă sau perforaţia. Pacienţii cu colecistită acută necomplicată ar trebui să facă mai devreme colecistectomie laparoscopică electivă, ideal în 72 de ore după diagnosticare. Frecvenţa complicaţiilor nu este mare la pacienţii colecistectomizaţi timpuriu, spre deosebire de cei cu colecistectomie întârziată (> 6 săptămâni după diagnosticare). Intervenţia chirurgicală întârziată este recomandată pentru: (1) pacienţii la care starea medicală generală impune un risc inacceptabil pentru chirurgie precoce şi (2) pacienţii la care diagnosticul de colecistită acută nu este sigur. Colecistectomia efectuată devreme (în maximum 72 de ore) este tratamentul de elecţie pentru majoritatea pacienţilor cu colecistită acută. Cifrele de mortalitate pentru colecistectomia în urgenţă se apropie de 3% în cele mai multe centre, în timp ce riscul de mortalitate pentru colecistectomia electivă timpurie este de aproximativ 0,5% la pacienţii cu vârsta sub 60 de ani. Desigur, riscurile operatorii cresc odată cu bolile legate de vârstă ale altor sisteme de organe, precum şi cu prezenţa complicaţiilor pe termen lung sau scurt ale bolii veziculei biliare. Pacienţii grav bolnavi sau debilitaţi, cu colecistită, pot fi trataţi prin colecistectomie şi drenaj al veziculei biliare. Colecistectomia electivă poate fi apoi efectuată la o dată ulterioară.

Complicaţii postcolecistectomie

Primele complicaţii în urma colecistectomiei includ atelectazia şi alte tulburări pulmonare, formarea de abcese (adesea subfrenic), hemoragie internă sau externă, fistulă biliaro-enterică şi scurgeri biliare. Icterul poate indica absorbţia bilei dintr-o colecţie intraabdominală, în urma unei scurgeri biliare sau a obstrucţiei mecanice a CBD prin calculi reţinuţi, cheaguri de sânge intraductale sau compresie extrinsecă.

În general, colecistectomia este o intervenţie de foarte mare succes, care oferă ameliorarea completă sau aproape completă a simptomelor preoperatorii la 75–90% dintre pacienţi. Cea mai frecventă cauză a simptomelor persistente postcolecistectomie este o tulburare non-biliară simptomatică trecută cu vederea (de exemplu, esofagita de reflux, ulcer gastroduodenal, pancreatita sau, cel mai des, sindromul intestinului iritabil). Cu toate acestea, la un procent mic de pacienţi, o afectare a canalelor biliare extrahepatice poate duce la simptomatologie persistentă. Aceste aşa-numite sindroame postcolecistectomie pot fi cauzate de: (1) stricturi biliare, (2) calculi biliari reţinuţi, (3) sindromul bontului de canal cistic, (4) stenoza sau dischinezia sfincterului Oddi sau (5) diaree sau gastrită indusă de sărurile biliare.

Sindromul bontului cistic lung

În absenţa unor calculi reţinuţi, demonstraţi colangiografic, simptomele asemănătoare durerii biliare sau colecistitei la pacientul postcolecistectomie au fost frecvent atribuite bolii într-un lung (> 1 cm) rest de canal cistic (sindromul bontului cistic lung). O analiză atentă arată însă că disconfortul postcolecistectomie este produs de alte cauze la aproape toţi pacienţii la care s-a crezut iniţial că complexul simptomelor este rezultatul unui rest de canal cistic. În consecinţă, ar trebui să se acorde atenţie investigării rolului posibil al altor factori în producerea simptomelor postcolecistectomie, înainte de a le atribui sindromului bontului cistic lung.

Disfuncţia papilară, stenoza papilară, spasmul sfincterului Oddi şi dischinezia biliară

Simptomele colicii biliare însoţite de semne de obstrucţie biliară recurentă, intermitentă pot fi produse prin stenoză papilară, disfuncţie papilară, spasmul sfincterului Oddi şi dischinezie biliară. Se crede că stenoza papilară este

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

cauzată de inflamația acută sau cronică a papilei Vater sau de hiperplazia glandulară a segmentului papilar. Pentru a defini stenoza papilară se folosesc cinci criterii: (1) dureri abdominale în zona abdominală superioară, de obicei în hipocondrul drept sau epigastru, (2) teste hepatice anormale, (3) dilatarea canalului biliar comun la examinarea ERCP, (4) drenarea întârziată (> 45 de minute) a substanței de contrast din canal, și (5) creșterea presiunii bazale a sfincterului Oddi, o constatare care ar putea avea numai o semnificație minoră. O alternativă la ERCP este colangiografia cu rezonanță magnetică (MRC) dacă ERCP și/sau manometria biliară sunt fie indisponibile, fie nefezabile. La pacienții cu stenoză papilară, scintigrafia hepato-biliară cantitativă a relevat un tranzit întârziat din canalul biliar comun spre intestin, dilatare ductală și dinamică anormală a activității în timp. Această tehnică poate fi utilizată, de asemenea, înainte și după sfincterotomie, pentru a confirma îmbunătățirea evacuării biliare. Tratamentul constă în sfincteroplastie endoscopică sau chirurgicală pentru a asigura permeabilitate adecvată a porțiunii distale atât a canalelor biliare, cât și a celor pancreatice. Cu cât numărul criteriilor anterioare prezente este mai mare, cu atât mai mare este probabilitatea ca un pacient să aibă un grad de stenoză papilară suficientă pentru a justifica acea corecție. Factorii considerați de obicei indicații pentru sfincterotomie sunt: (1) durata prelungită a simptomelor, (2) lipsa de răspuns la tratamentul simptomatic, (3) prezența unei dizabilități grave și (4) alegerea de către pacient a sfincterotomiei și nu a chirurgiei (dată fiind înțelegerea clară din partea lui a riscurilor implicate în ambele proceduri).

Criteriile pentru diagnosticarea dischineziei sfincterului Oddi sunt chiar mai controversate decât cele pentru stenoza papilară. Mecanismele propuse includ spasmul sfincterului, sensibilitate de denervare ce determină hipertonicitate, și anomalii ale ratei de secvențiere sau frecvență ale undelor de contracție a sfincterului. Când evaluarea aprofundată nu a reușit să demonstreze o altă cauză pentru durere și când criteriile colangiografice și manometrice sugerează diagnosticul de dischinezie biliară, s-a propus tratamentul medical cu nitriți sau anticolinergice, pentru a încerca relaxarea farmacologică a sfincterului. Sfincterotomia endoscopică biliară (EBS) sau sfincteroplastia chirurgicală poate fi indicată la pacienții care nu răspund la tratament medical de 2 până la 3 luni, mai ales dacă presiunile bazale ale sfincterului Oddi sunt ridicate. EBS a devenit procedura de elecție pentru eliminarea calculilor din canalul biliar și pentru alte probleme biliare și pancreatice.

Diareea și gastrita induse de sărurile biliare

După colecistectomie, pacienții pot prezenta simptome de dispepsie, care au fost atribuite refluxului duodeno-gastric al bilei. Cu toate acestea, lipsesc datele ferme care leagă aceste simptome de gastrita biliară după îndepărtarea chirurgicală a veziculei biliare. Colecistectomia induce modificări persistente în tranzitul intestinal, iar aceste schimbări produc o modificare notabilă a tranzitului intestinal. Colecistectomia scurtează timpul de tranzit intestinal prin accelerarea trecerii bolului fecal prin colon, în special în colonul drept, provocând astfel schimbare în compoziția acizilor biliari spre acizii biliari secundari mai diaregenici. Diareea care este suficient de severă, adică trei sau mai multe scaune apoase pe zi, poate fi clasificată ca diaree postcolecistectomie, iar acest lucru se întâmplă la 5-10% dintre pacienții care au suferit colecistectomie electivă. Tratamentul cu agenți biliari de blocare a acizilor, cum ar fi colestiramina sau colestipolul, este adesea eficace în ameliorarea diareei supărătoare.

COLECISTOZE HIPERPLAZICE

Termenul *colecistoze hiperplazice* este utilizat pentru a desemna un grup de tulburări ale veziculei biliare caracterizate prin proliferarea excesivă a componentelor țesutului normal.

Adenomiomatoza se caracterizează printr-o proliferare benignă a epiteliului de suprafață al colecistului cu apariția de formațiuni asemănătoare glandelor, sinusuri extramurale, stricturi transversale și/sau noduli fundici („adenom" sau „adenomiom").

Colesteroloza se caracterizează prin depunerea anormală de lipide, în special esteri de colesteril în macrofagele din lamina proprie a peretelui vezicii biliare. În forma sa difuză („vezicula fragă"), mucoasa veziculei biliare este hiperemică, cu numeroase granulații galbene, ce reprezintă acumulări de lipide. Forma localizată se caracterizează prin „polipi colesterolici" solitari sau multipli pe peretele vezicii biliare. La 50% dintre cazuri se găsesc calculi colesterolici în vezicula biliară. Colecistectomia este indicată atât în adenomiomatoză, cât și în colesteroloză, când simptomatologia sau litiaza biliară sunt prezente.

Prevalența polipilor veziculei biliare la populația adultă este de aproximativ 5%, cu predominanță masculină semnificativă. La pacienții asimptomatici, cu polipi ai veziculei biliare < 10 mm în diametru, au fost decelate, într-o perioadă de 5 ani, puține schimbări semnificative. Colecistectomia este recomandată la pacienții simptomatici, precum și la cei asimptomatici cu vârsta > 50 de ani sau la cei ai căror polipi au un diametru > 10 mm sau asociați cu calculi biliari sau cu creșterea polipilor pe ecografii seriate.

BOLILE CĂILOR BILIARE

MALFORMAȚII CONGENITALE

Atrezia și hipoplazia biliară

Leziunile atrezice și hipoplazice ale căilor extrahepatice și intrahepatice biliare mari sunt cele mai comune anomalii biliare cu relevanță clinică întâlnite în perioada de sugar. Tabloul clinic este un icter obstructiv sever în prima lună de viață, cu scaune deschise la culoare. Când atrezia biliară

este suspectată pe baza rezultatelor de laborator, imagistice și clinice, diagnosticul este confirmat prin explorare chirurgicală și colangiografie operatorie. Aproximativ 10% dintre cazurile de atrezie biliară sunt tratabile cu coledocojejunostomie pe ansă în Y (Roux), procedeul Kasai (portoenterostomie hepatică) fiind încercat la restul, într-un efort de a restabili un anumit flux al bilei. Cei mai mulți pacienți, chiar și cei care au anastomoze biliare enterice eficiente, dezvoltă în cele din urmă colangită cronică, fibroză hepatică extinsă și hipertensiune portală.

Chisturi coledociene

Dilatarea chistică poate implica partea liberă a CBD, adică un chist coledocian, sau se poate prezenta ca diverticul format în segmentul intraduodenal. În această din urmă situație, refluxul cronic de suc pancreatic în tractul biliar poate produce inflamația și stenoza căilor biliare extrahepatice, ducând la colangită sau obstrucție biliară. Deoarece procesul poate fi treptat, circa 50% dintre pacienți prezintă debutul simptomelor după vârsta de 10 ani. Diagnosticul se poate face prin ecografie, CT abdominal, MRC sau colangiografie. Doar o treime dintre pacienți prezintă triada clasică: dureri abdominale, icter și o masă abdominală. Detectarea econografică a unui chist separat de vezicula biliară trebuie să sugereze diagnosticul de chist coledocian, care se poate confirma prin demonstrarea intrării căilor biliare extrahepatice în chist. Tratamentul chirurgical presupune excizia „chistului" și anastomoză enterico-biliară. Pacienții cu chisturi hepatice au un risc crescut pentru dezvoltarea ulterioară a colangiocarcinomului.

Ectazia biliară congenitală

Dilatarea căilor biliare intrahepatice poate implica fie radicele intrahepatice majore (boala lui Caroli), căile interși intralobulare (fibroză hepatică congenitală) sau ambele. În boala lui Caroli, manifestările clinice includ colangita recurentă, formarea de abces în și în jurul căilor afectate și, de multe ori, formarea calculilor biliari în porțiuni de radicele biliare intrahepatice ectatice. Ecografia, MRC și CT au o mare valoare de diagnosticare în demonstrarea dilatării chistice a căilor biliare intrahepatice. Tratamentul cu antibiotice este de obicei efectuat într-un efort de a limita frecvența și severitatea crizelor recurente de colangită. Progresia spre ciroză biliară secundară cu hipertensiune portală, obstrucție biliară extrahepatică, colangiocarcinom sau episoade recurente de sepsis cu formarea de abcese hepatice este frecventă.

COLEDOCOLITIAZA

Fiziopatologie și manifestări clinice

Trecerea calculilor biliari în CBD apare la aproximativ 10-15% dintre pacienții cu litiază biliară. Incidența calculilor în canalul biliar comun crește odată cu înaintarea în vârstă a pacientului, astfel încât până la 25% dintre vârstnici pot avea calculi în canalul comun la momentul colecistectomiei. Calculii biliari nedetectați rămân pe loc la 1-5% dintre pacienții colecistectomizați. Majoritatea covârșitoare a pietrelor biliare pe canal sunt colesterolici, formate în vezicula biliară, care apoi migrează în arborele biliar extrahepatic prin canalul cistic. Calculii primari care apar de novo în canale sunt de obicei pigmentari dezvoltați la pacienții cu (1) parazitism hepato-biliar sau colangită recurentă cronică, (2) anomalii congenitale ale canalelor biliare (în special boala lui Caroli), (3) canale dilatate, sclerozate sau stricturate, sau (4) un defect al genei *MDR3* (ABCB4) conducând la afectarea secreției de fosfolipide biliare (colelitiază asociată cu fosfolipide scăzute). Calculii din canalul comun pot rămâne asimptomatici o perioadă îndelungată (ani), pot trece spontan în duoden sau (mai frecvent) pot determina colici biliare sau complicații.

Complicații

Colangită

Colangita poate fi acută sau cronică, iar simptomele sunt determinate de inflamație care, de obicei, este cauzată de obstrucția parțială a fluxului de bilă. Bacteriile sunt prezente pe cultura de bilă la circa 75% dintre pacienții cu colangită acută, devreme în cursul evoluției simptomatice. Prezentarea caracteristică a colangitei acute implică durere biliară, icter și stare febrilă cu frisoane (triada lui Charcot). Hemoculturile sunt adesea pozitive, iar leucocitoza este caracteristică. *Colangita acută nesupurativă* este cea mai frecventă și poate răspunde destul de rapid la măsurile de susținere și la tratamentul cu antibiotice. Cu toate acestea, în *colangita acută supurativă*, prezența puroiului sub presiune într-un sistem ductal complet blocat duce la simptome de toxicitate severă – confuzie mentală, bacteriemie și șoc septic. Răspunsul la antibiotice în acest caz este relativ slab, abcesele hepatice multiple sunt adesea prezente, iar rata de mortalitate se apropie de 100%, cu excepția cazului în care sunt efectuate dezobstrucția endoscopică sau chirurgicală promptă a obstrucției și drenajul bilei infectate. Tratamentul endoscopic al colangitei bacteriene este la fel de eficace ca intervenția chirurgicală. ERCP cu sfincterotomie endoscopică este sigură și este procedura inițială preferată atât pentru stabilirea unui diagnostic definitiv, cât și pentru furnizarea terapiei eficiente.

Icterul obstructiv

Obstrucția progresivă a CBD pe o perioadă de câteva săptămâni sau luni determină de obicei manifestări inițiale de icter sau prurit fără simptome asociate de colică biliară sau colangită. Icterul nedureros poate să apară la pacienții cu coledocolitiază, dar este mult mai caracteristic obstrucției biliare secundare cancerului capului de pancreas, al căilor biliare sau al ampulei Vater.

La pacienții a căror obstrucție este secundară coledocolitiazei, colecistita cronică calculoasă asociată este foarte

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

frecventă, iar vezicula biliară în acest context poate fi relativ incapabilă să se extindă. Absența unui colecist palpabil la majoritatea pacienților cu obstrucție biliară prin calculi ductali este baza legii lui Courvoisier, adică prezența unui colecist mărit palpabil sugerează faptul că obstrucția biliară este mai degrabă secundară unei malignități decât unei boli calculoase. Obstrucția biliară determină dilatarea progresivă a căilor biliare intrahepatice, pe măsură ce presiunile intrabiliare cresc. Fluxul biliar hepatic este suprimat, iar reabsorbția și eliberarea bilirubinei conjugate în sânge duc la icter însoțit de urină închisă la culoare (bilirubinurie) și scaune deschise la culoare (acolice).

Calculii în CBD trebuie suspectați la orice pacient cu colecistită al cărui nivel de bilirubină serică este > 85,5 µmol/L (5 mg/dL). Nivelul maxim al bilirubinei este rareori > 256,5 µmol/L (15,0 mg/dL) la pacienții cu coledocolitiază dacă există o boală hepatică concomitentă sau alt factor care duce la hiperbilirubinemie semnificativă. Nivelurile bilirubinei serice > 342,0 µmol/L (20 mg/dL) ar trebui să sugereze posibilitatea obstrucției neoplazice. Nivelul fosfatazei alcaline serice este aproape întotdeauna crescut în obstrucția biliară. O creștere a fosfatazei alcaline precede adesea icterul clinic și poate fi singura anomalie în testele funcționale hepatice de rutină. Poate exista o creștere de două până la zece ori a transaminazelor serice, în special în asociere cu obstrucția acută. În urma ameliorării procesului de obstrucționare, creșterile aminotransferazelor serice revin de obicei rapid la normal, în timp ce, în cazul bilirubinei serice, poate dura 1-2 săptămâni pentru a reveni la normal. De obicei, nivelul fosfatazei alcaline scade încet, rămânând în urma scăderii bilirubinei serice.

Pancreatita

Cea mai frecventă entitate asociată, descoperită la pacienții cu pancreatită acută nealcoolică, este boala tractului biliar. Dovezile biochimice de inflamație pancreatică complică o colecistită acută la 15% dintre cazuri, iar coledocolitiaza la > 30%, iar factorul comun pare a fi trecerea calculilor biliari prin canalul biliar comun. Pancreatita coexistentă trebuie suspectată la pacienții cu simptome de colecistită care dezvoltă (1) dureri de spate sau dureri în stânga liniei mediane abdominale, (2) vărsături prelungite cu ileus paralitic sau (3) o pleurezie, mai ales pe partea stângă. Tratamentul chirurgical al litiazei biliare este de obicei asociat cu rezoluția pancreatitei.

Ciroza biliară secundară

Ciroza biliară secundară poate complica obstrucția prelungită sau intermitentă a canalului, cu sau fără colangită recurentă. Deși această complicație poate apărea la pacienții cu coledocolitiază, este mai frecventă în cazurile de obstrucție prelungită din cauza stricturii sau a neoplasmului. Odată instalată, ciroza biliară secundară poate fi progresivă, chiar și după corectarea procesului de obstrucționare, iar ciroza hepatică din ce în ce mai severă poate duce la hipertensiune portală sau insuficiență hepatică și deces. Obstrucția biliară prelungită poate fi, de asemenea, asociată cu deficiențe relevante clinic ale vitaminelor liposolubile A, D, E și K.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul de coledocolitiază se face de obicei prin colangiografie (**Tabelul 45-3**), fie preoperator, prin colangiogramă retrogradă endoscopică (ERC) (Fig. 45-2 C) sau MRCP, fie intraoperator, la momentul colecistectomiei. Dintre pacienții care au suferit colecistectomie, 15% vor fi depistați că au pietre în CBD. Când pietrele în CBD sunt suspectate înainte de colecistectomia laparoscopică, ERCP preoperatorie cu papilotomie endoscopică și extracția pietrei este abordarea preferată. Aceasta nu numai că asigură eliminarea calculului, ci definește, de asemenea, anatomia arborelui biliar în raport cu canalul cistic. Calculii în CBD trebuie suspectați la pacienții care au calculi biliari și oricare dintre următorii factori de risc: (1) un istoric de icter sau pancreatită, (2) teste funcționale hepatice anormale și (3) dovezi ecografice sau MRCP ale unui CBD dilatat sau calculi în canal. Alternativ, când colangiografia intraoperatorie dezvăluie calculi reținuți, poate fi efectuată ERCP postoperatorie. Necesitatea efectuării ERCP preoperator este de așteptat să scadă și mai mult, pe măsură ce tehnicile laparoscopice pentru explorarea canalului biliar se îmbunătățesc.

Utilizarea pe scară largă a colecistectomiei laparoscopice și a ERCP a scăzut incidența bolilor complicate ale căilor biliare și nevoia de coledocolitotomie și de drenaj cu tub T al canalelor biliare. EBS urmată de pasajul spontan sau extracția calculului este tratamentul de elecție la pacienții cu calculi în canalul comun, în special la pacienții vârstnici sau la cei cu risc scăzut.

TRAUMATISME, STRICTURI ȘI HEMOBILIE

Cele mai multe stricturi benigne ale căilor biliare extrahepatice rezultă din traumatisme chirurgicale și apar în aproximativ 1 din 500 de colecistectomii. Stricturile se pot prezenta cu scurgeri de bilă sau formarea de abcese în perioada postoperatorie imediată sau cu obstrucție biliară sau colangită în doi ani sau mai mult de la traumatismul inițial. Diagnosticul este stabilit prin colangiografie percutanată sau endoscopică. Periajul endoscopic al stricturilor biliare poate fi de ajutor în stabilirea naturii leziunii și este mai precis decât citologia bilei. Când se obține citologie exfoliativă pozitivă, se stabilește diagnosticul de strictură neoplazică. Această procedură este deosebit de importantă la pacienții cu colangită sclerozantă primară (PSC) care sunt predispuși la dezvoltarea colangiocarcinoamului. Corectarea operatorie de succes a stricturilor canalului biliar non-PSC de către un chirurg experimentat, cu anastomoză canal-intestin, este de obicei posibilă, cu toate că rata mortalității din complicații chirurgicale, colangită recurentă sau ciroză biliară secundară sunt mari.

TABEL 45-3

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ A CANALELOR BILIARE

AVANTAJE DIAGNOSTICE	LIMITĂRI DIAGNOSTICE	CONTRAINDICAȚII	COMPLICAȚII	OBSERVAȚII
Ecografia hepatobiliară				
Rapidă Scanează simultan vezicula biliară, ficatul, ductele biliare, pancreasul Identifică cu precizie ductele biliare dilatate Nu e limitată de icter, sarcină Ghidare pentru biopsia cu ac fin	Gaze intestinale Obezitate masivă Ascită Bariu Obstrucția parțială a ductului biliar Vizualizarea slabă a CBD distal	Fără	Fără	Procedura inițială de elecție în investigarea posibilei obstrucții de tract biliar
Tomografia computerizată				
Scanează simultan vezicula biliară, ficatul, ductele biliare, pancreasul Identifică cu acuratețe ductele biliare dilatate, masele Nelimitată de icter, gaze, obezitate, ascită Imagine de rezoluție înaltă Ghidare pentru biopsia cu ac fin	Caşexie extremă Artefacte de mișcare Ileus Obstrucția parțială a ductului biliar	Sarcină	Reacția la substanța de contrast iodată, dacă este utilizată	Indicat pentru evaluarea formațiunilor hepatice și pancreatice Procedura de elecție pentru investigarea posibilei obstrucții biliare dacă limitările diagnostice previn HBUS
Colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică				
Modalitate utilă pentru vizualizarea ductelor pancreatice și biliare Sensibilitate foarte bună pentru dilatația ductului biliar, strictură biliară și anomalii intraductale Poate identifica dilatarea sau strictura ductului pancreatic, stenoza ductului pancreatic și pancreasul divisum	Nu poate oferi intervenție terapeutică Cost ridicat	Claustrofobie Anumite metale (fier)	Fără	
Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă				
Pancreatografie simultană Cea mai bună vizualizarea a tractului biliar distal Citologie biliară sau pancreatică Sfincterectomie endoscopică și extragerea calculilor Manometrie biliară	Obstrucție gastroduodenală ? Anastomoza biliaro-enterică Roux în Y	Sarcină ? Pancreatită acută ? Boală severă cardio-pulmonară	Pancreatită Colangită Sepsis Pseudochist infectat pancreatic Perforație (rar) Hipoxemie, aspirație	Colangiograma de elecție în: Absența ductului dilatat ? Boală pancreatică, ampulară sau gastroduodenală Anterior chirurgiei biliare Sfincterectomia endoscopică o posibilitate de tratament
Colangiograma transhepatică percutanată				
Foarte eficientă când ductele sunt dilatate Vizualizarea cea mai bună a tractului biliar proximal Citologie/cultură biliară Drenaj transhepatic percutanat	Ducte nedilatate sau sclerozate	Sarcină Coagulopatie necorectabilă Ascită masivă ? Abces hepatic	Sângerare Hemobilie Peritonită biliară Bacteriemie, sepsis	Indicată cand ERCP este contraindicată sau eșuează
Ecografia endoscopică				
Cea mai sensibilă metodă de a descoperi calculii ampulari				

Abrevieri: CBD, ductul biliar comun; ERCP, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă; HBUS, ecografie hepatobiliară.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Hemobilia poate urma leziunilor traumatice sau operatorii la nivelul ficatului sau al căilor biliare, a rupturii intraductale a unui abces hepatic sau a unui anevrism al arterei hepatice, hemoragiei tumorilor biliare sau hepatice sau complicațiilor mecanice ale coledocolitiazei sau ale parazitismului hepatobiliar. Procedurile de diagnosticare, cum ar fi biopsia hepatică, PTC și plasarea de cateter transhepatic de drenaj biliar pot fi, de asemenea, complicate de hemobilie. Pacienții prezintă adesea o triadă clasică: durere biliară, icter obstructiv și melenă sau sânge închis la culoare în scaun. Diagnosticul este uneori pus pe dovezi colangiografice ale cheagurilor de sânge în arborele biliar, dar poate fi necesară și o verificare angiografică selectivă. Deși episoadele minore de hemobilie se pot rezolva fără intervenție chirurgicală, este necesară frecvent ligatura chirurgicală a vasului care sângerează.

COMPRIMAREA EXTRINSECĂ A CĂILOR BILIARE

Obstrucția biliară parțială sau completă poate fi produsă prin compresia extrinsecă a căilor biliare. Cea mai frecventă cauză a acestei forme de icter obstructiv este carcinomul capului pancreasului. Obstrucția biliară poate apărea ca o complicație fie a pancreatitei acute, fie a celei cronice sau din cauza implicării ganglionilor limfatici în porta hepatis (fisura transversă) prin limfom sau carcinom metastatic. Trebuie să se facă distincția între aceasta din urmă și colestaza rezultată din înlocuirea masivă a ficatului de către tumoră.

PARAZITISM HEPATOBILIAR

Infestarea tractului biliar cu helminți adulți sau cu ouăle lor poate produce o colangită piogenă cronică, recurentă, cu sau fără multiple abcese hepatice, calculi ductali sau obstrucție biliară. Această situație este relativ rară, dar apare la locuitorii din sudul Chinei și din alte părți ale Asiei de Sud-Est. Microorganismele cel mai frecvent implicate sunt trematodele, incluzând *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini* sau *O. felineus* și *Fasciola hepatica*. Tractul biliar, de asemenea, poate fi implicat prin migrația intraductală a *Ascaris lumbricoides* adulte de la duoden sau prin ruptura intrabiliară a chisturilor hidatice hepatice, produse de *Echinococcus* spp. Diagnosticul se face prin colangiografie și prezența ouălor caracteristice la examenul coprologic. Când obstrucția este prezentă, tratamentul de elecție este laparotomia asociată cu antibiotice, explorarea canalului biliar comun și o procedură de drenaj biliar.

COLANGITA SCLEROZANTĂ

Colangita sclerozantă primară sau idiopatică se caracterizează printr-un proces progresiv inflamator, sclerozant, obliterant, și afectează canalele biliare extrahepatice și/sau intrahepatice. Tulburarea apare până la 75% în asociere cu boli intestinale inflamatorii, în special colita ulceroasă. Poate fi, de asemenea, asociată cu pancreatita autoimună și cu sindroamele de fibroscleroză multifocală, cum ar fi fibroza retroperitoneală, mediastinală și/sau periureterală, tiroidita Riedel sau pseudotumora orbitei.

Colangita asociată cu imunoglobuline (IgG4) este o boală biliară descrisă recent, de etiologie necunoscută, care prezintă caracteristici biochimice și colangiografice nediferențiabile de PSC, fiind adesea asociată cu pancreatita autoimună și alte boli fibrozante, și se caracterizează prin creșterea nivelului seric al IgG4 și infiltrația plamocitelor IgG4-pozitive în canalele biliare și țesutul hepatic. Spre deosebire de PSC, aceasta nu se asociază cu boala inflamatorie a intestinului și trebuie suspectată dacă este asociată cu creșterea nivelului seric al IgG4 și boală pancreatică inexplicabilă. Glucocorticoizii sunt considerați tratamentul inițial de elecție. Recidiva este obișnuită după oprirea tratamentului steroizilor, în special cu stricturi proximale. Tratamentul pe termen lung cu glucocorticoizi și/sau azatioprină poate fi necesar după recidivă sau pentru răspunsul inadecvat (Cap. 48).

Pacienții cu colangită sclerozantă primară prezintă adesea semne și simptome de obstrucție biliară cronică sau intermitentă: dureri abdominale în hipocondrul drept, prurit, icter sau colangită acută. Mai târziu în evoluție, pot să apară obstrucție biliară completă, ciroză biliară secundară, insuficiență hepatică sau hipertensiune portală cu varice sângerânde. Diagnosticul este de obicei stabilit prin găsirea de stricturi multifocale, distribuite difuz, segmente de canale normale sau dilatate, producând un aspect de mărgele pe colangiografie (Fig. 45-2D). Tehnicile colangiografice de elecție în cazuri suspecte sunt MRCP și ERCP. Când a fost stabilit diagnosticul de colangită sclerozantă, trebuie să se evalueze bolile asociate, în special boala inflamatorie intestinală cornică.

Un studiu recent a descris istoria naturală și rezultatul pentru 305 de pacienți de origine suedeză, cu colangită sclerozantă primară; 134 (44%) dintre pacienți au fost asimptomatici la momentul diagnosticării și, în mod nesurprinzător, au avut o rată de supraviețuire semnificativ mai mare. Predictorii independenți ai unui prognostic nefavorabil au fost vârsta, concentrația serică a bilirubinei și modificările histologice hepatice. Colangiocarcinomul s-a găsit la 24 de pacienți (8%). Boala inflamatorie intestinală a fost asociată cu colangita sclerozantă primară și a avut o prevalență de 81% la această populație participantă la studiu.

PSC de canal mic este definit prin prezența colestazei cronice și histologia hepatică în concordanță cu PSC, dar cu concluzii normale pe colangiografie. PSC de canal mic se găsește la circa 5% dintre pacienții cu PSC și poate reprezenta o etapă anterioară a PSC asociată cu un prognostic semnificativ mai bun pe termen lung. Cu toate acestea, astfel

de pacienți pot progresa la PSC clasic și/sau o boală hepatică în stadiul final, cu necesitatea ulterioară a transplantului de ficat.

La pacienții cu SIDA, colangiopancreatografia poate demonstra o gamă largă de modificări ale tractului biliar, precum obstrucția canalului pancreatic și, ocazional, pancreatită. Mai mult, leziunile tractului biliar în SIDA includ infecții și modificări colangiopancreatografice similare cu cele din PSC. Modificările constatate includ: (1) implicarea difuză doar a canalelor biliare intrahepatice, (2) implicarea atât a canalelor biliare intra-, cât și extrahepatice, (3) stenoză ampulară, (4) strictura porțiunii intrapancreatice a canalului biliar comun și (5) implicarea canalului pancreatic. Microorganismele asociate includ *Cryptosporidium*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, citomegalovirus, *Microsporidia* și *Isospora*. În plus, apare colecistita acalculoasă la până la 10% dintre pacienți. Sfincterotomia ERCP, deși nu fără riscuri, asigură o reducere semnificativă a durerii la pacienții cu stenoză papilară asociată cu SIDA. Colangita sclerozantă secundară poate să apară ca o complicație pe termen lung a coledocolitiazei, a colangiocarcinomului, a leziunilor biliare traumatice sau operatorii sau a proceselor inflamatorii adiacente.

TRATAMENT Colangita sclerozantă

Tratamentul cu colestiramină poate ajuta la controlul pruritului, iar antibioticele sunt utile atunci când colangita complică tabloul clinic. Vitamina D și suplimentele de calciu pot ajuta la prevenirea pierderii de masă osoasă observată frecvent la pacienții cu colestază cronică. Glucocorticoizii, metotrexatul și ciclosporina nu s-au dovedit eficiente în PSC. UDCA în doze mari (20 mg/kgcorp) îmbunătățește testele hepatice serice, dar nu s-a înregistrat un efect asupra supraviețuirii. În cazurile în care a avut loc obstrucție biliară de grad mare (stricturi dominante), dilatația cu balon sau stentarea pot fi adecvate. Rar este indicată intervenția chirurgicală. Anastomoza biliară enterică sau plasarea de stent pot, totuși, determina complicații: colangita recurentă și progresia procesului stenozant. Prognosticul este nefavorabil, cu o supraviețuire medie de 9-12 ani de la diagnosticare, indiferent de terapie. Patru variabile (vârsta, nivelul bilirubinei serice, etapa histologică și splenomegalia) prezic supraviețuirea la pacienții cu PSC și servesc drept bază pentru un punctaj de risc. PSC este una dintre cele mai frecvente indicații pentru transplantul hepatic.

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A VII-A

TRANSPLANTUL HEPATIC

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 46

TRANSPLANTUL HEPATIC

Jules L. Dienstag ■ Raymond T. Chung

Transplantul de ficat – înlocuirea ficatului nativ bolnav cu un organ normal (alogrefă) – s-a dezvoltat dintr-o procedură experimentală rezervată pentru pacienții bolnavi la limita disperării, într-o operație acceptată, de salvare, aplicată optim în istoria naturală a bolii hepatice în stadiul terminal. Abordarea preferată și cea mai avansată din punct de vedere tehnic este *transplantul ortotopic*, în care organul nativ este îndepărtat și se inserează organul donatorului în aceeași locație anatomică. Aflat în pionierat în anii 1960 cu ajutorul lui Thomas Starzl, la Universitatea din Colorado și, mai târziu, la Universitatea din Pittsburgh, și al lui Roy Calne în Cambridge, Anglia, transplantul de ficat este acum efectuat în mod curent la nivel mondial. Succesul, măsurat ca un an de supraviețuire, a crescut de la 30% în anii 1970 la 90% în prezent. Aceste perspective îmbunătățite pentru a prelungi supraviețuirea, datând de la începutul anilor 1980, au rezultat din rafinamentele în tehnica operatorie, îmbunătățirile în obținerea și păstrarea organelor, progresele în terapia imunosupresoare și, poate cea mai influentă, selecția și programarea mai bună a pacienților. În ciuda morbidității și a mortalității perioperatorii, a problemelor tehnice și de gestionare ale procedurii și a costurilor sale, transplantul de ficat a devenit abordarea de electie pentru pacienții selectați, ale căror boli hepatice cronice sau acute sunt progresive, le pun viața în pericol și nu răspund la tratamentul medical. În funcție de nivelul actual de succes, numărul de transplanturi de ficat a continuat să crească în fiecare an; în 2009, 6 320 de pacienți au primit alogrefe de ficat în Statele Unite. Totuși, cererea pentru un ficat nou continuă să depășească disponibilitatea; la mijlocul anului 2010, 16 785 de pacienți din Statele Unite erau pe o listă de așteptare pentru a li se dona un ficat. Ca răspuns la acest deficit drastic de donatori de organe, multe centre de transplant completează transplantul de ficat de la persoane decedate cu transplantul de la donatori vii.

INDICAȚII

Potențialii candidați pentru transplantul de ficat sunt copiii și adulții care, în absența contraindicațiilor (discutate în cele de urmează), suferă de boli hepatice severe, ireversibile, pentru care tratamentele medicale sau chirurgicale alternative au fost epuizate sau nu sunt disponibile. *Momentul operației* este de o importanță crucială. Într-adevăr, îmbunătățirea sincronizării și o mai bună selecție a pacienților sunt considerate a fi contribuit la succesul crescut al transplantului de ficat, în anii 1980 și ulterior, mai mult decât toate progresele tehnice și imunologice impresionante luate la un loc. Deși boala ar trebui să fie într-un stadiu avansat și deși ar trebui să fie permise oportunități pentru stabilizare sau recuperare spontană sau indusă medical, procedura ar trebui să se facă suficient de devreme pentru a avea o șansă de succes. În mod ideal, ar trebui să fie luat în considerare transplantul la pacienții aflați în stadiul final al bolii hepatice, care se confruntă sau s-au confruntat cu o complicație de decompensare hepatică ce le pune viața în pericol sau a căror calitate a vieții s-a deteriorat până la niveluri inacceptabile. Deși pacienții cu ciroză compensată pot supraviețui timp de mai mulți ani, mulți pacienți cu boli hepatice cronice, cvasi-stabile au o boală mult mai avansată decât poate fi evident. Așa cum se va analiza în cele ce urmează, cu cât este mai bun statutul pacientului înainte de transplant, cu atât mai mare va fi rata anticipată a succesului transplantului. Decizia cu privire la *momentul* transplantului este complexă și necesită părerile unanime ale unei echipe experimentate de hepatologi, chirurgi de transplant, anesteziști și specialiști în servicii adiționale, ca să nu mai vorbim despre consimțământul informat al pacientului și al familiei pacientului.

TRANSPLANTUL LA COPII

Indicațiile privind transplantul la copii sunt cuprinse în **Tabelul 46-1**. Cea mai frecventă este *atrezia biliară*. *Tulburări ereditare sau genetice de metabolism* asociate cu insuficiența hepatică reprezintă o altă indicație majoră pentru transplantul la copii și adolescenți. În boala Crigler-Najjar de tip I și în anumite afecțiuni ereditare ale ciclului ureei și ale aminoacizilor sau ale metabolismului lactat piruvatului,

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 46-1

INDICAȚII PENTRU TRANSPLANTUL HEPATIC

COPII	ADULȚI
Atrezie biliară	Ciroză biliară primitivă
Hepatită neonatală	Ciroză biliară secundară
Fibroză hepatică congenitală	Colangită sclerozantă primară
Sindromul Alagille[a]	Hepatită autoimună
Boala Byler[b]	Boala lui Caroli[c]
Deficit de α_1-antitripsină	Ciroză criptogenică
Tulburări de metabolism ereditare	Hepatită cronică cu ciroză
Boala Wilson	Tromboză venoasă hepatică
Tirozinemie	Hepatită fulminantă
Boli de stocare a glicogenului	Ciroză alcoolică
Boli de stocare lizozomale	Hepatită virală cronică
Protoporfiria	Afecțiuni maligne hepatocelulare primare
	Adenoame hepatice
Boala Crigler-Najjar de tip I	Steatohepatită non-alcoolică
Hipercolesterolemie familială	Polineuropatie amiloidă familială
Hiperoxalurie primară de tip I	
Hemofilie	

[a] Displazie arteriohepatică, cu număr redus de canale biliare și malformații congenitale, inclusiv stenoză pulmonară.
[b] Colestază intrahepatică, insuficiență hepatică progresivă, retard mental și de creștere.
[c] Dilatații chistice multiple ale arborelui biliar intrahepatic.

transplantul poate fi singura modalitate de a preveni deteriorarea iminentă a funcției sistemului nervos central, în ciuda faptului că ficatul nativ este normal din punct de vedere structural. Transplantul de inimă combinat cu transplantul de ficat a condus la îmbunătățiri majore ale funcției cardiace și ale nivelului de colesterol la copiii cu hipercolesterolemie familială homozigotă; transplantul de ficat combinat cu transplantul renal a fost de succes la pacienții cu hiperoxalurie primară de tip I. La hemofilicii cu hepatită asociată cu transfuzii și insuficiență hepatică, transplantul de ficat a fost asociat cu recuperarea sintezei normale a factorului VIII.

TRANSPLANTUL LA ADULȚI

Transplantul de ficat este indicat pentru *stadiul terminal al cirozei* de orice natură (Tabelul 46-1). În *colangita sclerozantă și boala Caroli* (multiple dilatații chistice ale arborelui biliar intrahepatic), infecțiile recurente și sepsisul asociate cu obstrucția inflamatorie și fibroasă a arborelui biliar pot fi o indicație pentru transplant. Deoarece chirurgia biliară anterioară produce complicații și este o contraindicație relativă pentru transplantul de ficat, devierea chirurgicală a arborelui biliar a fost complet abandonată pentru pacienții cu colangită sclerozantă. La pacienții care beneficiază de transplant pentru *tromboză venoasă hepatică (sindromul Budd-Chiari)*, anticoagularea postoperatorie este esențială; ar putea fi tratate tulburări mieloproliferative subiacente, dar nu sunt o contraindicație pentru transplantul de ficat. Dacă un organ de la un donator poate fi localizat rapid, înainte de a apărea complicații ce pun în pericol viața – inclusiv edem cerebral – pacienții cu insuficiență hepatică acută sunt candidați pentru transplant de ficat. Candidații obișnuiți pentru transplantul de ficat sunt pacienții cu *ciroză alcoolică, hepatită virală cronică* și *tumori maligne hepatocelulare primare*. Deși toate aceste trei categorii sunt considerate a fi cu risc ridicat, transplantul de ficat poate fi efectuat la pacienți atent selecționați. În prezent, hepatita cronică C și bolile de ficat alcoolice sunt indicațiile cele mai comune pentru transplantul de ficat, reprezentând peste 40% din totalul candidaților adulți care sunt supuși procedurii. Pacienții cu ciroză alcoolică pot fi considerați candidați pentru transplant în cazul în care îndeplinesc criteriile stricte de abstinență și recuperare; totuși, aceste criterii încă nu împiedică recidiva la până la un sfert dintre cazuri. Pacienții cu hepatită cronică C pot primi alografe precoce și au șanse de supraviețuire comparabile cu cele ale altor subcategorii de pacienți după transplant; cu toate acestea, reinfectarea organului donat este universală, hepatita C recurentă este progresivă în mod insidios, impactul terapiei antivirale este limitat, ciroza în alografă se dezvoltă la 20-30% după 5 ani, iar ciroza și insuficiența de organ ulterioară sunt recunoscute cu frecvență crescută după mai mult de 5 ani. La pacienții cu hepatită cronică B, în absența unor măsuri de prevenire a hepatitei recurente B, supraviețuirea după transplant este redusă cu aproximativ 10-20%; cu toate acestea, utilizarea profilactică a imunoglobulinei hepatitei B (IgHB) în timpul și după transplant crește succesul transplantului la un nivel comparabil cu cel observat la pacienții cu cauze non-virale ale decompensării hepatice. Medicamentele antivirale orale specifice (de exemplu, lamivudină, adefovir, entecavir și tenofovir disoproxil fumarat) (Cap. 40) pot fi folosite atât pentru profilaxie, cât și pentru tratamentul recurent al hepatitei B, facilitând în continuare gestionarea pacienților care au suferit transplant de ficat pentru hepatita B în stadiu terminal; cele mai multe centre de transplant se bazează pe o combinație de IgHB și medicamente antivirale pentru a gestiona pacienții cu hepatita B. Problemele reapariției bolii sunt discutate în detaliu în cele ce urmează. Pacienții cu tumori hepato-biliare primare nemetastatice – carcinom primar hepatocelular (HCC), colangiocarcinom, hepatoblastom, angiosarcom, hemangioendoteliom epitelioid și adenoame hepatice multiple sau masive – pot fi candidați pentru transplantul de ficat; cu toate acestea, pentru unele afecțiuni maligne hepatobiliare, supraviețuirea la nivel general este semnificativ mai mică decât cea pentru alte categorii de boli de ficat. Cele mai multe centre de transplant au raportat rate de supraviețuire fără recurență la 5 ani la pacienții cu HCC

nerezecabil pentru tumorile unice < 5 cm în diametru sau pentru trei sau mai puține leziuni toate < 3 cm, comparabile cu cele observate la pacienții care au suferit transplant urmând indicații non-maligne. În consecință, transplantul de ficat este în prezent limitat la pacienții ale căror tumori maligne hepatice îndeplinesc aceste criterii. Sunt în curs de evaluare criterii extinse pentru pacienții cu HCC. Deoarece riscul de recurență a colangiocarcinomului este foarte mare, doar pacienții foarte bine selectați, cu boală limitată, sunt evaluați pentru transplant după chimioterapie și radioterapie intensivă.

CONTRAINDICAȚII

Contraindicațiile absolute pentru transplant includ bolile sistemice care pun viața în pericol, infecții bacteriene sau fungice extrahepatice necontrolate, boli cardiovasculare sau pulmonare grave preexistente, multiple anomalii congenitale nerectificabile ce pun viața în pericol, boli maligne metastatice și abuzul activ de droguri sau de alcool (**Tabelul 46-2**). Deoarece pacienții de șaizeci și chiar șaptezeci de ani atent selecționați au fost supuși transplantului cu succes, vârsta înaintată nu mai este considerată în sine o contraindicație absolută; cu toate acestea, la pacienții mai în vârstă, ar trebui efectuată o evaluare mai detaliată preoperator, pentru a exclude bolile cardiace ischemice și alte comorbidități. Totuși, vârsta înaintată (> 70 de ani) trebuie luată în considerare ca o contraindicație relativă, adică un factor care trebuie avut în vedere împreună cu alte *contraindicații relative*, cum ar fi tromboza venoasă portală, infecția cu HIV, boli renale preexistente care nu sunt asociate cu boli de ficat (care pot determina transplant de ficat combinat cu un transplant renal), sepsis intrahepatic sau biliar, hipoxemie severă (Po_2 < 50 mmHg) care rezultă din șunturi intrapulmonare dreapta-stânga, hipertensiune portopulmonară cu presiuni medii ridicate în artera pulmonară (> 35 mmHg), chirurgie hepato-biliară extinsă anterioară, orice tulburare psihică gravă, necontrolată și lipsa de suport social suficient. Oricare dintre aceste contraindicații relative este insuficientă în sine pentru a exclude transplantul. De exemplu, problema trombozei venei porte poate fi depășită prin construirea unei grefe din vena portă a ficatului donatorului la vena mezenterică superioară a primitorului. Acum, de când tratamentul antiretroviral extrem de activ a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea persoanelor cu infecție HIV și pentru că boala de ficat în stadiu terminal cauzată de hepatita cronică C și B a apărut ca o sursă serioasă de morbiditate și mortalitate la populația infectată cu HIV, transplantul de ficat a fost realizat cu succes la persoanele HIV pozitive selectate, care au un control excelent al infecției HIV. Pacienții cu celule T CD4+ > 100/μL și cu suprimare farmacologică a viremiei HIV au suferit transplant pentru boli de ficat în stadiu terminal. Persoanele infectate cu HIV care au primit alogrefe de ficat pentru boli hepatice în stadiu terminal care rezultă din hepatita cronică B au prezentat rate de supraviețuire comparabile cu cele ale persoanelor HIV-negative care au suferit transplant pentru aceeași indicație. În schimb, virusul hepatitei C recurente (HCV) în alogrefă a limitat succesul pe termen lung la persoanele cu boli hepatice în stadiu terminal legate de HCV.

TABEL 46-2
CONTRAINDICAȚII ALE TRANSPLANTULUI HEPATIC

ABSOLUTE	RELATIVE
Infecție extrahepatobiliară necontrolată	Vârsta < 70 de ani
Sepsis activ, netratat	Chirurgie hepato-biliară extinsă anterioară
Anomalii congenitale, necorectabile, ce limitează viața	Tromboză venoasă portală
Abuz de substanțe active sau alcool	Insuficiență renală neatribuită bolii hepatice
Boli cardiopulmonare grave	Tumori maligne extrahepatice anterioare (nu includ cancer de piele non-melanom)
Tumori maligne extrahepatobiliare (ce nu includ cancer de piele non-melanom)	Obezitate severă
Tumori maligne metastatice la ficat	Malnutriție/slăbiciune severă
Colangiocarcinom	Non-complianță medicală
SIDA	Seropozitivitate HIV cu probleme în controlul viremiei HIV sau T CD4 < 100/μL
Boli sistemice ce pun viața în pericol	Sepsis intrahepatic
	Hipoxemie severă secundară în șunturi intrapulmonare dreapta-stânga (Po_2 < 50 mmHg)
	Hipertensiune pulmonară severă (presiune medie în artera pulmonară) > 35 mmHg)
	Tulburări psihice necontrolate

CONSIDERAȚII TEHNICE

SELECȚIA DONATORILOR DECEDAȚI

Ficatul pentru transplant de la donatori decedați este procurat în principal de la victimele cu traumatisme craniene. Organele de la donatori în moarte cerebrală până la vârsta de 60 de ani sunt acceptabile dacă sunt îndeplinite următoarele criterii: stabilitate hemodinamică, oxigenare adecvată, lipsa infecțiilor bacteriene sau fungice, lipsa traumatismelor abdominale, lipsa disfuncției hepatice, precum și excluderea serologică a hepatitei B (HBV) și a virusurilor

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

C și HIV. Ocazional, se folosesc organe de la donatori cu hepatită B și C (de exemplu, pentru primitorii cu antecedente de hepatită B și respectiv C). Și organele de la donatori cu anticorpi antiantigen core hepatitic B (anti-HBc) pot fi folosite atunci când este deosebit de urgent, iar primitorii acestor organe sunt tratați profilactic cu imunoglobulină specifică și alte medicamente antivirale. Funcțiile cardiovasculare și respiratorii sunt menținute în mod artificial până când ficatul poate fi extirpat. Transplantul de organe prelevate de la donatori decedați din cauze cardiace poate fi realizat cu succes în circumstanțe selectate, atunci când timpul ischemic este redus la minimum și histologia hepatică este conservată. Compatibilitatea privind grupa de sânge ABO și dimensiunea organelor între donator și primitor sunt considerente importante în selecția donatorilor; cu toate acestea, se pot efectua și transplanturi incompatibile ABO, de ficat incomplet sau organ donat redus, în cazuri de urgență sau de deficit serios de donatori. Nu este necesară stabilirea clasei țesutului pentru potrivirea cu antigen leucocitar uman (HLA) și anticorpii citotoxici HLA preformați nu exclud transplantul de ficat. După perfuzia cu soluție de electroliți rece, ficatul donor este îndepărtat și învelit în gheață. Utilizarea soluției de la Universitatea din Wisconsin (UW), bogată în lactobionat și rafinoză, a permis prelungirea timpului ischemic la rece până la 20 de ore; cu toate acestea, 12 ore pot fi o limită mai rezonabilă. Tehnicile îmbunătățite pentru prelevarea mai multor organe de la același donator au crescut disponibilitatea de ficat de donatori, dar disponibilitatea de ficat de la donatori este mult depășită de cerere. În prezent, în Statele Unite, toate organele de la donatori sunt distribuite printr-o rețea națională de distribuire a organelor [United Network for Organ Sharing (UNOS)], creată pentru a aloca organe disponibile, în funcție de considerente regionale și acuitatea cazului. Primitorii cu cea mai mare severitate a bolii au în general cea mai mare prioritate, dar strategiile de alocare care echilibrează cea mai mare urgență pe baza celor mai bune rezultate continuă să evolueze, pentru a distribui mai eficient organele de la persoane decedate. Alocarea bazată pe scorul Child-Turcotte-Pugh (CTP), care utilizează cinci variabile clinice (faza encefalopatie, ascita, bilirubina, albumina și timpul de protrombină) și timpul de așteptare, a fost înlocuită cu alocarea bazată numai pe urgență, calculată după scorul Modelului bolilor hepatice în stadiu final (MELD). Scorul MELD este bazat pe un model matematic care include bilirubina, creatinina și timpul de protrombină exprimat ca raport normalizat internațional (INR) (**Tabelul 46-3**). Nici timpul de așteptare (cu excepția unui întrerupător de egalitate între doi potențiali primitori cu aceleași scoruri MELD), nici rezultatul posttransplant nu se ia în considerare, însă s-a demonstrat că scorul MELD reduce mortalitatea pe lista de așteptare, reduce timpul de așteptare dinaintea transplantului, este cel mai bun predictor al mortalității pretransplant, satisface viziunea predominantă necesară medical și elimină atât subiectivitatea inerentă sistemului de scor CTP (prezența și gradul ascitei și a encefalopatiei hepatice) și diferențele în timpii de așteptare printre diferitele regiuni ale țării. Date recente arată că recipienții cu scor MELD < 15 experimentează rate de mortalitate posttransplant mai mari decât pacienții clasificați similar care rămân pe lista de așteptare. Această observație a condus la modificări ale politicii UNOS să aloce organele donate candidaților cu scor MELD ce depășește 15 din regiunea de proveniență locală sau regională înainte de a oferi organul pacienților locali al căror scor este < 15. În plus, sodiul seric, un alt predictor important al supraviețuirii candidaților cu transplant hepatic, este luat în considerare în alocarea ficatului donatorului.

Cea mai mare prioritate (status 1) continuă să fie rezervată pacienților cu insuficiență hepatică fulminantă sau disfuncție primară a grefei. Deoarece candidații pentru

TABEL 46-3

CRITERIILE PENTRU LISTA DE AȘTEPTARE A TRANSPLANTULUI HEPATIC ALE UNITED NETWORK FOR ORGAN SHARING (UNOS)

Status 1	Insuficiență hepatică fulminantă (inclusiv nefuncționare primară a grefei și tromboză de arteră hepatică în termen de 7 zile de la transplant, precum și boala acută decompensată Wilson)[a]
Modelul de scor pentru stadiul final al bolii hepatice (MELD), pe o scară continuă[b], determină alocarea restului de organe de la donatori. Acest model se bazează pe următorul calcul: $3{,}78 \times \log_e$ bilirubină (mg/100 mL) + $11{,}2 \times \log_e$ raport normalizat internațional (INR) + $9{,}57 \times \log_e$ creatinină (mg/100 mL) + 6,43 (× 0 pentru boli hepatice alcoolice și colestază, × 1 pentru toate celelalte tipuri de boli hepatice)[c,d,e]	
Sunt disponibile calculatoare online pentru a determina scorurile MELD, cum ar fi următoarele: *http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/professionalresources.asp?index=9.*	

[a] Pentru copii < 18 ani, status 1 include insuficiență hepatică acută sau cronică plus spitalizare în terapie intensivă sau erori înnăscute de metabolism. Statusul 1 se menține pentru acele persoane cu insuficiență hepatică fulminantă și înlocuiește scorul MELD.

[b] Scala MELD este continuă cu 34 de nivele variind între 6 și 40. De obicei, organele donatorului nu devin valabile dacă scorul MELD depășește 20.

[c] Pacienții cu carcinom hepatocelular stadiul T2 primesc 22 de puncte specifice bolii. Un nivel de α-fetoproteină = 500 ng/mL este considerat carcinom hepatocelular de stadiul I, chiar și fără dovada imagistică a tumorii.

[d] Creatinina este inclusă deoarece funcția renală este un predictor validat de supraviețuire la pacienții cu boală hepatică. Pentru adulții care sunt supuși dializei de două ori pe săptămână, creatinina din ecuație este de 4 mg/100 mL.

[e] Pentru copii < 18 ani se utilizează scala Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD – boala hepatică pediatrică în stadiu terminal). Această scală se bazează pe albumină, bilirubină, INR, eșecul creșterii și vârstă. Statusul 1 este reținut.

transplant de ficat care au HCC pot să nu fie decompensați suficient pentru a concura pentru organele de la donatori doar pe baza unor criterii de urgență și pentru că așteptarea prelungită a organelor de la donatori decedați duce de multe ori la creșterea tumorii dincolo de limitele acceptabile pentru transplant, acestor pacienți li se atribuie puncte MELD specifice bolii (Tabelul 46-3).

TRANSPLANTUL DE LA DONATORI ÎN VIAȚĂ

Ocazional, în special pentru transplantul de ficat la copii, un organ de la o persoană decedată poate fi împărțit la doi primitori (un adult și un copil). O alternativă mai viabilă, transplantul de lob hepatic drept de la un donator adult sănătos la un primitor adult, a câștigat o popularitate sporită. Transplantul de lob stâng de la un donator viu (segmentul lateral stâng), introdus la începutul anilor 1990 pentru a atenua penuria extremă de donatori de organe pentru copii mici, reprezintă în prezent aproximativ o treime dintre toate procedurile de transplant de ficat la copii. Din cauza penuriei de organe de la persoane decedate, transplantul de organe de la donatori vii implicând lobul drept mai mare este luat în considerare din ce în ce mai frecvent la adulți; cu toate acestea, nu se așteaptă ca transplantul de organe de la donatori vii să poată rezolva lipsa donatorilor de organe; 219 astfel de proceduri au fost efectuate în anul 2009, reprezentând doar aproximativ 4% din totalul operațiilor de transplant de ficat efectuate în Statele Unite ale Americii.

Transplantul de la donatori în viață poate reduce timpul de așteptare și timpul de ischemie rece; se realizează în condiții mai degrabă elective, decât de urgență; și poate salva viața pacienților care nu își pot permite să aștepte un donator decedat. Dezavantajul, desigur, este riscul pentru donatorul sănătos (o medie de 10 săptămâni de handicap medical; complicații biliare la aproximativ 5%; complicații postoperatorii cum ar fi infecția plăgii, obstrucția intestinelor mici și eventrații la 9-19%; și chiar deces la 0,2-0,4%), precum și frecvența crescută a complicațiilor biliare (15-32%) și vasculare (10%) la primitori. Donatorii potențiali trebuie să participe voluntar, fără constrângere, iar echipele de transplant ar trebui să depună eforturi mari pentru a exclude factorii coercitivi subtili sau factorii psihologici necorespunzători, precum și să prezinte cu atenție atât donatorului, cât și primitorului, potențialele beneficii și riscuri ale procedurii. Donatorii în această procedură trebuie să aibă între 18 și 60 de ani, să aibă o grupă de sânge compatibilă cu cea a primitorului, să nu aibă probleme medicale cronice sau antecedente de intervenții chirurgicale abdominale majore, să fie înrudiți genetic sau emoțional cu primitorul și să treacă o serie exhaustivă de evaluări clinice, biochimice și serologice pentru a descoperi tulburările medicale care îi pot descalifica. Primitorul trebuie să îndeplinească aceleași criterii UNOS pentru transplantul de ficat, ca primitorii unei alografe de la un donator decedat. Sunt colectate date complete privind rezultatele transplantului hepatic de la donator viu adult la adult (www.nih-a2all.org).

TEHNICA CHIRURGICALĂ

Îndepărtarea ficatului nativ al primitorului este dificilă din punct de vedere tehnic, în special în prezența hipertensiunii portale, cu circulație colaterală asociată și varice extinse și mai ales în prezența cicatricelor din operațiile abdominale anterioare. Combinația dintre hipertensiune portală și coagulopatie (timpul de protrombină ridicat și trombocitopenie) se poate traduce în cerințe mari de transfuzie de sânge. După ce sunt disecate vena portă și vena cavă inferioară infrahepatică și suprahepatică, artera hepatică și canalul biliar comun sunt disecate și ele. Apoi ficatul nativ este îndepărtat și introdus organul de la donator. În timpul fazei anhepatice, sunt întâlnite coagulopatia, hipoglicemia, hipocalcemia și hipotermia și acestea trebuie să fie gestionate de către echipa de anestezie. Anastomozele venei cave, venei porte, arterei hepatice și canalului biliar sunt efectuate succesiv, ultima prin suturarea canalelor biliare ale donatorului și primitorului sau prin coledocojejunostomie la o buclă Roux-en-Y dacă primitorul are un canal biliar comun ce nu poate fi utilizat pentru reconstrucție (de exemplu, în colangita sclerozantă). O operație tipică de transplant durează 8 ore, cu o variație de 6-18 ore. Din cauza sângerării excesive, volume mari de sânge, produse din sânge și volum expanderi pot fi necesare în timpul intervenției chirurgicale; totuși, cerințele de sânge au scăzut foarte mult, odată cu îmbunătățirile apărute în tehnica și experiența chirurgicală.

După cum s-a menționat mai sus, alternativele emergente pentru transplantul de ficat ortotopic includ grefe din ficat divizat, în care un organ de la donator este împărțit și introdus la doi primitori (pentru copii), lobul stâng (pentru copii sau adulți slabi) sau lobul drept al ficatului (pentru adulți) este prelevat de la un donator viu pentru transplant. În procedura pentru adulți, odată ce lobul drept este îndepărtat de la donator, vena hepatică dreaptă a donatorului este anastomozată la restul din vena hepatică dreaptă a primitorului, urmat de anastomoze ale venei porte și apoi ale arterei hepatice donator-la-primitor. În cele din urmă, este realizată anastomoza biliară, canal-la-canal în cazul în care este practic sau prin anastomoză Roux-en-Y. Transplantul de ficat heterotopic, în care se introduce ficatul donatorului fără îndepărtarea ficatului nativ, a avut un succes și o acceptare foarte limitate, într-un număr foarte mic de centre. În încercarea de a sprijini pacienții bolnavi grav până când poate fi identificat un donator de organe adecvat, mai multe centre de transplant studiază ficatul bioartificial, constituit dintr-un dispozitiv de dializă cu hepatocite care umplu niște spații extracapilare și utilizate temporar ca dispozitive hepatice de ajutor, dar eficacitatea lor rămâne să mai fie analizată. Domeniile de cercetare cu potențialul de a depăși penuria

Scanned with OKEN Scanner

de donatori de organe cuprind transplantul de hepatocite și xenotransplantul cu organe modificate genetic, de origine non-umană (de exemplu, de la porcine).

MANAGEMENT ȘI EVOLUȚIE POSTOPERATORIE

TERAPIA IMUNOSUPRESIVĂ

Introducerea în 1980 a ciclosporinei ca agent imunosupresor a contribuit substanțial la îmbunătățirea ratei de supraviețuire după transplantul de ficat. Ciclosporina, un inhibitor al calcineurinei (CNI), blochează activarea timpurie a celulelor T și este specifică pentru funcțiile celulelor T, care rezultă din interacțiunea celulei T cu receptorul său și care implică modul de transmitere a semnalului dependent de calciu. Ca urmare, activitatea ciclosporinei duce la inhibarea activării genei limphokinei, blocând interleukinele 2, 3, și 4, factorul de necroză tumorală α și alte limfokine. Ciclosporina inhibă, de asemenea, funcțiile celulelor B. Acest proces are loc fără a afecta celulele care se divizează rapid din măduva hematopoietică, ceea ce poate justifica frecvența redusă a infecțiilor sistemice posttransplant. Cel mai cunoscut și important efect secundar al tratamentului cu ciclosporină este nefrotoxicitatea. Ciclosporina cauzează leziune tubulară renală dependentă de doză și vasospasmul direct al arterei renale. Așadar, când se urmărește funcția renală, este importantă monitorizarea terapiei cu ciclosporină, fiind poate chiar un indicator mai fiabil decât nivelurile sangvine ale drogurilor. Nefrotoxicitatea este reversibilă și poate fi gestionată prin reducerea dozei. Alte efecte adverse ale terapiei cu ciclosporină includ hipertensiune arterială, hipercalcemie, tremor, hirsutism, intoleranță la glucoză și hiperplazie gingivală.

Tacrolimus, un antibiotic macrolidic lactonic izolat dintr-o ciupercă de sol japonez, *Streptomyces tsukubaensis*, are același mecanism de acțiune ca și ciclosporina, dar este de 10-100 de ori mai puternic. Aplicat inițial ca terapie de „salvare" a pacienților la care a apărut respingerea în ciuda folosirii ciclosporinei, s-a dovedit că tacrolimus este asociat cu o frecvență redusă a respingerii acute, refractare și cronice. Deși rata de supraviețuire a pacientului și a grefei sunt aceleași la aceste două medicamente, avantajul tacrolimusului în minimizarea episoadelor de respingere, reducerea nevoii de doze suplimentare de glucocorticoizi și reducerea riscului de infecții bacteriene și cu citomegalovirus (CMV) a simplificat managementul pacienților supuși transplantului de ficat. În plus, absorbția orală a tacrolimusului este mai previzibilă decât cea a ciclosporinei, mai ales în perioada postoperatorie timpurie, când drenajul cu tub T interferează cu circulația enterohepatică a ciclosporinei. Prin urmare, în cele mai multe centre de transplant, tacrolimus a înlocuit deja ciclosporina pentru imunosupresie primară, mai degrabă cu administrarea pe cale orală decât cu administrare i.v. de la bun început. Pentru centrele de transplant care preferă ciclosporina, un preparat microemulsic mai bine absorbit este acum disponibil.

Deși mai puternic decât ciclosporina, tacrolimusul este, de asemenea, mult mai toxic și are o probabilitate mai mare de a fi întrerupt în caz de reacții adverse. Toxicitatea tacrolimusului este similară cu cea a ciclosporinei; nefrotoxicitatea și neurotoxicitatea sunt efectele adverse cel mai frecvent întâlnite, iar neurotoxicitatea (tremor, convulsii, halucinații, psihoze, comă) este mult mai probabilă și mai severă la pacienții tratați cu tacrolimus. Ambele medicamente pot provoca diabet zaharat, dar tacrolimus nu cauzează hirsutism sau hiperplazie gingivală. Din cauza suprapunerii toxicității între ciclosporină și tacrolimus, în special nefrotoxicitatea, și pentru că tacrolimus reduce clearance-ul ciclosporinei, aceste două medicamente nu trebuie utilizate împreună. Din cauză că 99% din tacrolimus este metabolizat de ficat, disfuncția hepatică reduce clearance-ul său; în non-funcția primară a grefei (când, din motive tehnice sau din cauza deteriorării ischemice înainte de introducerea acesteia, alogrefa este defectă și nu funcționează în mod normal de la început), dozele de tacrolimus trebuie să fie reduse substanțial, mai ales la copii. Atât ciclosporina, cât și tacrolimusul sunt metabolizate de sistemul citocrom P450 IIIA și, prin urmare, medicamentele care induc citocromul P450 ST (de exemplu, fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, rifampicină) reduc nivelurile disponibile de ciclosporină și tacrolimus; medicamentele care inhibă citocromul P450 (de exemplu, eritromicină, fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol, verapamil, diltiazem, nicardipină, cimetidină, danazol, metoclopramid, bromocriptină și inhibitorul HIV de protează ritonavir) cresc concentrațiile sangvine de ciclosporină și tacrolimus. Într-adevăr, itraconazolul este folosit ocazional pentru a ajuta la creșterea nivelurilor de tacrolimus. Ca și azatioprina, ciclosporina și tacrolimusul par a fi asociate cu un risc de boli maligne limfoproliferative (discutate în cele ce urmează), care pot să apară mai devreme după tratamentul cu ciclosporină sau tacrolimus decât după cel cu azatioprină. Din cauza acestor efecte secundare, combinațiile de ciclosporină sau tacrolimus cu prednison și un antimetabolit (azatioprină sau acid micofenolic, discutate în continuare) – toate la doze reduse – sunt regimuri preferate pentru terapia imunosupresoare.

Acidul micofenolic, un inhibitor al metabolismului purinic non-nucleozidic, derivat ca un produs de fermentație din mai multe specii de *Penicillium*, este un alt medicament imunosupresor utilizat din ce în ce mai mult la pacienții supuși transplantului de ficat. Micofenolatul s-a dovedit a fi mai bun decât azatioprina, atunci când este utilizat împreună cu alte medicamente imunosupresoare standard, în prevenirea respingerii după transplantul renal și a fost adoptat pe scară largă și pentru utilizare în transplantul hepatic. Cele mai frecvente efecte adverse ale micofenolatului sunt supresia măduvei hematopoietice și boli cronice gastrointestinale. La pacienții cu insuficiență renală pretransplant

Scanned with OKEN Scanner

sau deteriorare renală care apare intraoperator sau imediat postoperator, terapia cu tacrolimus sau ciclosporină nu este practică; în aceste condiții, inducerea sau menținerea imunosupresiei cu globulină antitimocitară (ATG, Thymoglobulin) sau anticorpi monoclonali pentru celulele T, OKT3, pot fi adecvate. Terapia cu aceste medicamente a fost deosebit de eficace în reversia respingerii acute în perioada posttransplant și este tratamentul standard pentru respingerea acută care nu răspunde la bolusuri de metilprednisolon. Datele disponibile susțin utilizarea inducției cu Thymoglobulin pentru a întârzia utilizarea CNI și nefrotoxicitatea sa conexă. Perfuziile cu Thymoglobulin se pot complica cu febră și frisoane, care pot fi ameliorate prin premedicație cu antipiretice și o doză mică de glucocorticoizi. Perfuziile cu OKT3 se pot complica cu febră, frisoane, diaree sau edem pulmonar, care pot fi fatale. Deoarece OKT3 este un agent imunosupresor puternic, utilizarea sa este, de asemenea, mult mai probabil complicată de infecții oportuniste sau tulburări limfoproliferative; prin urmare, datorită disponibilității medicamentelor imunosupresoare alternative, OKT3 este folosit mai rar în zilele noastre.

Rapamicina, un inhibitor al evenimentelor ulterioare în activarea celulelor T, este aprobat pentru utilizare în transplantul renal, dar nu este aprobat pentru utilizarea la pacienții cu transplant de ficat, din cauza asocierii raportate cu o frecvență crescută a trombozei arterei hepatice în prima lună posttransplant. La pacienții cu nefrotoxicitate legată de CNI, s-a demonstrat că trecerea la rapamicină este eficace în prevenirea respingerii, cu îmbunătățiri ale funcției renale. Datorită efectelor sale antiproliferative profunde, s-a sugerat, de asemenea, că rapamicina este un agent imunosupresor util la pacienții cu antecedente sau tumori maligne curente, cum ar fi HCC. Efectele secundare includ hiperlipemia, edem periferic, ulcere orale și pneumonie interstițială.

Cel mai important principiu al imunosupresiei este că abordarea ideală vizează un echilibru între imunosupresie și competență imunologică. În general, având în vedere imunosupresia suficientă, respingerea acută a alogrefei de ficat este aproape întotdeauna reversibilă. Pe de o parte, respingerea acută tratată incomplet predispune la dezvoltarea respingerii cronice, care poate amenința supraviețuirea grefei. Pe de altă parte, dacă doza cumulativă de terapie imunosupresoare este prea mare, pacientul poate ceda la infecții oportuniste. În hepatita C, puls terapia cu glucocorticoizii sau utilizarea OKT3 accelerează hepatita recurentă a alogrefei. Complicând și mai mult problema, respingerea acută poate fi dificil să se distingă histologic de hepatita C recurentă. De aceea, medicamentele imunosupresive trebuie să fie utilizate în mod rațional, cu atenție strictă asupra consecințelor infecțioase ale unei astfel de terapii și confirmarea atentă a diagnosticului de respingere acută. În acest sens, s-au făcut eforturi pentru a minimiza utilizarea glucocorticoizilor, un sprijin în tratamentul imunosupresor, iar în unele cazuri, poate fi realizată imunosupresia fără steroizi. Pacienții care suferă un transplant hepatic pentru boli autoimune, cum ar fi ciroza biliară primitivă, hepatita autoimună și colangita sclerozantă primară sunt mai puțin susceptibili de a renunța la glucocorticoizi.

COMPLICAȚIILE POSTOPERATORII

Complicațiile transplantului hepatic pot fi împărțite în nehepatice și hepatice (Tabelele 46-4 și 46-5). În plus, sunt întâlnite și complicații postoperatorii imediate sau mai târzii. Ca o regulă, pacienții supuși transplantului hepatic au fost bolnavi cronici pentru perioade prelungite și pot fi subnutriți și slăbiți. Impactul unor astfel de boli cronice și al insuficienței multisistemice care însoțesc insuficiența hepatică necesită în continuare atenție în perioada postoperatorie. Din cauza pierderilor de fluid și a schimburilor masive de fluid care apar în timpul operației, pacienții pot rămâne

TABEL 46-4

COMPLICAȚIILE NEHEPATICE ALE TRANSPLANTULUI HEPATIC

Supraîncărcare cu fluide	
Instabilitate cardiovasculară	Aritmii
	Insuficiență cardiacă congestivă
	Cardiomiopatie
Afectare pulmonară	Pneumonie
	Permeabilitatea vasculară capilară pulmonară
	Supraîncărcare cu fluide
Disfuncție renală	Azotemie prerenală
	Leziune prin hipoperfuzie (necroză tubulară acută)
	Nefrotoxicitatea medicamentoasă a ↓ fluxului sangvin renal secundar ↑ presiunii intraabdominale
Hematologice	Anemie secundară sângerării gastrointestinale și/sau intraabdominale
	Anemie hemolitică, anemie aplastică
	Trombocitopenie
Infecție	Bacteriană: infecții obișnuite postoperatorii timpurii
	Fungice/parazitare: infecții tardive, oportuniste
	Virale: infecții tardive, oportuniste, hepatită recurentă
Neuropsihiatrice	Convulsii
	Encefalopatie metabolică
	Depresie
	Adaptare psihosocială dificilă
Bolile donatorului	Infecții
	Neoplasme
Afecțiuni maligne	Limfom cu celule B (tulburări limfoproliferative posttransplant)
	Neoplasme de novo (în special carcinom cutanat cu celule scuamoase)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 46-5

COMPLICAȚII HEPATICE ALE TRANSPLANTULUI HEPATIC

Disfuncție hepatică frecventă după chirurgia majoră	
Prehepatice	Încărcarea cu pigment
	Hemoliză
	Colecții de sânge (hematoame, colecții abdominale)
Intrahepatice	
Timpurii	Hepatotoxicitatea medicamentelor și a anesteziei
	Hipoperfuzie (hipotensiune, șoc,sepsis)
	Colestaza benignă postoperatorie
Tardive	Hepatita asociată transfuziei
	Exacerbarea bolii hepatice primare
Posthepatice	Obstrucția biliară
	↓ clearance-ului renal al bilirubinei conjugate (disfuncție renală)
Disfuncție hepatică unică transplantului hepatic	
Non-funcție primară a grefei	
Afectare vasculară	Obstrucția venei porte
	Tromboză de arteră hepatică
	Scurgeri anastomotice cu sângerare intraabdominală
Afecțiunea ductului biliar	Stenoză, obstrucție, scurgeri
Reject	
Boală hepatică primară recurentă	

supraîncărcați cu fluid în timpul perioadei postoperatorii imediate, forțând rezerva cardiovasculară; acest efect poate fi amplificat în fața disfuncției renale tranzitorii și a permeabilității vasculare capilare pulmonare. Monitorizarea continuă a funcției cardiovasculare și pulmonare, măsurile pentru a menține integritatea compartimentului intravascular și pentru a trata suprasarcina de volum extravascular, atenția scrupuloasă acordată surselor și locurilor potențiale de infecție sunt de o importanță capitală. Instabilitatea cardiovasculară poate rezulta și din dezechilibrul electrolitic care poate însoți reperfuzia ficatului de la donator, precum și din restabilirea rezistenței vasculare sistemice după implantare. Funcția pulmonară poate fi compromisă în continuare prin paralizia hemidiafragmului drept, asociată cu leziuni ale nervului frenic. Starea hiperdinamică cu debitul cardiac crescut, care este caracteristică pacienților cu insuficiență hepatică, se schimbă rapid după transplantul de ficat de succes.

Alte aspecte de management imediat includ insuficiența renală. Azotemia prerenală, leziunile renale acute asociate cu hipoperfuzia (necroză tubulară acută) și toxicitatea renală cauzată de antibiotice, tacrolimus sau ciclosporină sunt întâlnite frecvent în perioada postoperatorie, uneori necesitând dializă. Sindromul hemolitic-uremic poate fi asociat cu ciclosporina, tacrolimus sau OKT3. Ocazional, sângerarea intraperitoneală postoperatorie poate fi suficientă pentru a crește presiunea intraabdominală, care, la rândul său, poate reduce fluxul de sânge renal; acest efect este rapid reversibil când distensia abdominală este ameliorată prin laparotomie exploratorie, pentru a identifica și a ligatura locul sângerării și pentru a elimina cheagul intraperitoneal.

Anemia poate rezulta și din sângerare gastrointestinală superioară acută sau din anemia hemolitică tranzitorie, care poate fi autoimună, în special atunci când ficatul din grupa sangvină 0 este transplantat la primitor cu grupă sangvină A sau B. Această anemie hemolitică autoimună este mediată de limfocite intrahepatice de la donator care recunosc antigenele A sau B antieritrocitare pe eritrocitele primotorului. Temporar, acest proces se rezolvă odată ce ficatul de la donator este repopulat cu limfocite derivate din măduva hematogenă a primitorrului; hemoliza poate fi tratată prin transfuzia eritrocitelor de grupă de sânge 0 și/sau prin administrarea de doze mai mari de glucocorticoizi. Trombocitopenia tranzitorie este, de asemenea, frecventă. Anemia aplastică, o apariție mai târzie, este rară, dar a fost raportată la aproape 30% dintre pacienții care au suferit transplant de ficat pentru hepatită acută severă, de cauză necunoscută.

Infecțiile bacteriene, fungice sau virale sunt frecvente și pot pune viața în pericol postoperator. Imediat după o intervenție chirurgicală de transplant, predomină mai degrabă infecțiile postoperatorii comune – pneumonie, infecții ale plăgii, colecții intraabdominale infectate, infecții ale tractului urinar și infecții ale liniei i.v. – decât infecțiile oportuniste; aceste infecții pot implica arborele biliar și ficatul, de asemenea. După prima lună postoperator, volumul de imunosupresie devine evident, iar infecțiile CMV și oportuniste, herpesvirusurile, infecțiile fungice (*Aspergillus, Candida*, boala criptococică), infecțiile micobacteriene, infecțiile parazitare (*Pneumocystis, Toxoplasma*), infecțiile bacteriene (*Nocardia, Legionella* și *Listeria*) – predomină. Rareori, infecțiile precoce sunt cele transmise odată cu ficatul de la donator, fie infecții prezente la donator, fie infecții dobândite în timpul procesului de prelevare. De novo, hepatitele virale dobândite de la organul donatorului sau, aproape nemaiîntâlnit în zilele noastre, de la produse din sânge transfuzate apar după perioade tipice de incubație pentru acești agenți (și dincolo de prima lună). Evident, infecțiile la o gazdă imunosupresată necesită recunoașterea timpurie și tratament prompt; terapia profilactică cu antibiotice este administrată în mod obișnuit în perioada postoperatorie imediată. Utilizarea sulfametoxazolului cu trimetoprim reduce incidența postoperatorie a pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*. Profilaxia antivirală pentru CMV cu ganciclovir trebuie administrată la pacienții cu risc ridicat (de exemplu, atunci când un organ de la donator CMV seropozitiv este implantat la un primitor CMV seronegativ).

Complicațiile neuropsihiatrice includ convulsii (frecvent asociate cu toxicitatea ciclosporinei și a tacrolimusului), encefalopatie metabolică, depresie și adaptare psihosocială dificilă. Rar, bolile sunt transmise de alograf, de la donator la primitor. În plus față de infecțiile virale și

bacteriene, au apărut și tumori maligne de origine de la donator. Tulburările limfoproliferative posttransplant, în special limfomul cu celule B, sunt o complicație recunoscută, asociată cu medicamente imunosupresoare, cum ar fi azatioprina, tacrolimusul și ciclosporina (discutate mai devreme). Virusul Epstein-Barr a dovedit că joacă un rol contributiv în unele dintre aceste tumori, care se pot diminua când terapia imunosupresivă este redusă. De novo, neoplasmele apar cu o frecvență crescută după transplantul hepatic, în special carcinoame cutanate cu celule scuamoase. Trebuie să se efectueze screening-ul de rutină.

Complicațiile pe termen lung după transplantul de ficat, atribuite în principal medicamentelor imunosupresoare, includ diabetul zaharat (asociat cu glucocorticoizi), precum și hipertensiunea, hiperlipidemia și insuficiența renală cronică (asociată cu ciclosporina și tacrolimus). Monitorizarea și tratarea acestor afecțiuni este o componentă de rutină a îngrijirii posttransplant; în unele cazuri, acestea răspund la schimbările de regim imunosupresor, în timp ce în altele, se introduce un tratament specific al afecțiunii.

COMPLICAȚIILE HEPATICE

Disfuncția hepatică după transplantul de ficat este similară cu complicațiile hepatice întâlnite după chirurgia abdominală și chirurgia cardiotoracică majoră; cu toate acestea, complicațiile hepatice includ în plus insuficiența primară a grefei, compromiterea vasculară, insuficiența sau stricturi a anastomozelor biliare și respingere. Ca și în chirurgia nontransplant, icterul postoperator poate rezulta din surse prehepatice, intrahepatice și posthepatice. Sursele *prehepatice* reprezintă încărcarea masivă cu pigment hemoglobinic ca rezultat al transfuziior, al hemolizei, al hematoamelor, al echimozelor și al altor colectări de sânge. Leziunile *intrahepatice* timpurii ale ficatului includ efecte ale medicamentelor hepatotoxice și ale anesteziei, afecțiuni din hipoperfuzie asociate cu hipotensiune arterială, sepsis și șoc, și colestază postoperatorie benignă. Sursele intrahepatice tardive includ hepatita posttransfuzie și exacerbarea bolii primare. Sursele *posthepatice* ale disfuncției hepatice includ obstrucția biliară și clearance-ul renal redus al bilirubinei conjugate. Complicațiile hepatice unice pentru transplantul hepatic includ insuficiența primară a grefei asociată cu leziuni ischemice ale organului în timpul prelevării, compromitere vasculară asociată cu tromboza sau stenoza venei porte sau anastomozele arterei hepatice, scurgere anastomotică vasculară, stenoză, obstrucție sau scurgere din canalul biliar comun anastomozat, reapariția tulburării hepatice primare (discutate în cele ce urmează) și respingerea.

RESPINGEREA TRANSPLANTULUI

În pofida folosirii de medicamente imunosupresive, respingerea ficatului transplantat este încă prezentă la o proporție de pacienți, începând la 1-2 săptămâni după intervenția chirurgicală. Semnele clinice care sugerează respingere sunt febra, durere în hipocondrul drept și pigment și volum biliar reduse. Poate să apară leucocitoza, dar indicatorii cei mai de încredere sunt creșterile nivelurilor serice de bilirubină și transaminaze. Deoarece aceste teste nu au specificitate, a face distincția între respingere, obstrucție biliară, non-funcție primară a grefei, compromitere vasculară, hepatită virală, infecție cu CMV, hepatotoxicitate a medicamentelor și boală primară recurentă ar putea fi un lucru dificil. Vizualizarea radiografică a arborelui biliar și/sau biopsia hepatică percutanată ajută adesea la stabilirea diagnosticului corect. Caracteristicile morfologice de respingere acută includ o infiltrare mixtă portală celulară, afectarea canalului biliar și/sau inflamație endotelială („endothelialitis"); unele dintre aceste constatări amintesc de boala grefă-contra-gazdă, ciroză biliară primitivă sau hepatită C recurentă de la alografă. De îndată ce este suspectată respingerea transplantului, tratamentul constă în metilprednisolon i.v. în bolusuri repetate; dacă acest lucru nu reușește să anuleze respingerea, multe centre folosesc Thymoglobulin sau OKT3. Se recomandă prudență atunci când se gestionează respingerea acută cu puls-terapie cu glucocorticoizi sau OKT3 la pacienții cu infecție HCV, din cauza riscului ridicat de declanșare a hepatitei recurente C de la alografă.

Respingerea cronică este un rezultat destul de rar, care poate urma crizelor repetate de respingere acută sau care apare fără legătură cu episoadele anterioare de respingere. Morfologic, respingerea cronică este caracterizată prin colestază progresivă, necroză focală a parenchimului, infiltrare mononucleară, leziuni vasculare (fibroza intimei, celulele spumoase subintimale, necroză fibrinoidă) și fibroză. Acest proces poate fi reflectat ca ductopenie – sindromul dispariției canalului biliar. Reversibilitatea respingerii cronice este limitată; la pacienții cu rezistență la terapia respingerii cronice, retransplantul a avut rezultate încurajatoare.

REZULTATE

RATA SUPRAVIEȚUIRII

Rata de supraviețuire pentru pacienții care au suferit transplant de ficat s-a îmbunătățit în mod constant din 1983. Ratele de supraviețuire la un an au crescut de la aproximativ 70% la începutul anilor 1980 până la 85-90% din 2003 până în 2009. În prezent, rata de supraviețuire la 5 ani este mai mare de 60%. O observație importantă este relația dintre starea clinică înainte de transplant și rezultat. Pentru pacienții care au primit transplant hepatic când nivelul lor de compensare era crescut (de exemplu, încă aflați în câmpul muncii sau doar cu handicap parțial), o rată de supraviețuire la un an > 85% este un lucru obișnuit. Pentru cei al căror nivel de decompensare necesită îngrijire permanentă în spital înainte de transplant, rata de supraviețuire la un an este de aproximativ 70%, în timp ce pentru cei care sunt în situația în care au nevoie de îngrijire susținută într-o

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

unitate de terapie intensivă, rata de supraviețuire la un an este de aproximativ 50%. De la adoptarea UNOS în 2002 a sistemului MELD pentru alocarea de organe, supraviețuirea posttransplant s-a dovedit a fi afectată negativ pentru candidații cu scoruri MELD > 25, considerați având o severitate mare a bolii. Astfel, indiferent de schema de alocare, boala cu gravitate mare pretransplant corespunde cu supraviețuire posttransplant redusă. O altă distincție importantă în supraviețuire a fost elaborată între categoriile de pacienți cu risc înalt și cu risc scăzut. Pentru pacienții care nu se potrivesc niciunei denumiri «cu risc ridicat», au fost înregistrate rate de supraviețuire la un an și la 5 ani de 85 și, respectiv, 80%. Pe de altă parte, în rândul pacienților din categoria cu grad ridicat de risc – cancer, hepatită fulminantă, vârsta > 65 de ani, insuficiență renală concomitentă, dependență respiratorie, tromboza venei porte și antecedente de șunt portocav sau mai multe operații în cadranul abdominal superior drept – statisticile de supraviețuire se încadrează în intervalul 60% pentru un an și 35% pentru 5 ani. Supraviețuirea după retransplant pentru nefuncționarea primară a grefei este de circa 50%. Cauzele eșecului transplantului hepatic variază în timp. Eșecurile în primele 3 luni sunt cauzate de complicații tehnice, infecții postoperatorii și hemoragie. Eșecurile transplantului după primele 3 luni sunt mai susceptibile să rezulte din infecție, respingere sau boală recurentă (cum ar fi afecțiuni maligne sau hepatita virală).

RECIDIVA BOLII PRIMARE

Caracteristicile hepatitei autoimune, ale colangitei sclerozante primare și ale cirozei biliare primitive se suprapun cu cele de respingere sau de afecțiune a canalului biliar posttransplant. Faptul că hepatita autoimună și colangita sclerozantă reapar sau nu după transplantul de ficat este controversat; date justificative pentru hepatita autoimună recurentă (până la o treime dintre pacienți în unele serii) sunt mai convingătoare decât cele ce susțin recidiva colangitei sclerozante. În mod similar, au apărut rapoarte de ciroză biliară recidivantă după transplantul de ficat; totuși, caracteristicile histologice ale cirozei biliare primitive și respingerea cronică sunt practic imperceptibile și apar la fel de frecvent la pacienții cu ciroză biliară primară, ca și la pacienții care au suferit transplant din alte motive. Prezența unei leziuni floride inflamatorii de canal biliar sugerează foarte mult recurența cirozei biliare, dar chiar și această leziune poate fi observată în respingerea acută. Tulburările ereditare, cum ar fi boala Wilson și deficiența de α_1-antitripsină, nu au recidivat după transplantul de ficat; cu toate acestea, recurența tulburării metabolismului fierului a fost observată la unii pacienți cu hemocromatoză. Se poate repeta tromboza venoasă hepatică (sindromul Budd-Chiari); acest lucru poate fi minimizat prin tratarea tulburărilor mieloproliferative subiacente și prin anticoagulare. Deoarece colangiocarcinomul reapare aproape invariabil, puține centre oferă acum transplant la astfel de pacienți; cu toate acestea, câțiva pacienți extrem de bine selectați, cu stadiul I sau II de colangiocarcinom confirmat operativ, care au urmat transplant hepatic combinat cu radio- și chimioterapie pot avea rezultate excelente. La pacienții cu carcinom hepatocelular intrahepatic care îndeplinesc criteriile pentru transplant, ratele de supraviețuire la 1 și 5 ani sunt similare cu cele observate la pacienții care au suferit transplant de ficat pentru boli non-maligne. În cele din urmă, tulburările metabolice, cum ar fi steatohepatita nealcoolică, reapar frecvent, mai ales în cazul în care predispoziția metabolică de bază nu este modificată. Sindromul metabolic apare frecvent după transplantul hepatic ca urmare a recurenței ficatului gras non-alcoolic, a medicamentelor imunosupresive și/sau la pacienții cu hepatită C legată de impactul infecției cu HCV asupra rezistenței la insulină, diabet și ficat gras.

Hepatita A poate să reapară după transplantul pentru hepatită fulminantă A, dar o astfel de reinfecție acută nu are sechele clinice grave. În hepatita fulminantă B, recurența nu este regulă; cu toate acestea, în absența oricăror măsuri profilactice, hepatita B reapare de obicei după transplantul în hepatita cronică B în stadiu terminal. Înainte de introducerea terapiei antivirale profilactice, terapia imunosupresoare suficientă pentru a preveni respingerea grefei a dus inevitabil la creșteri marcante ale viremiei hepatitei B, indiferent de nivelul pretransplant. Rata generală de supraviețuire a grefei și a pacienților era redusă, iar unii pacienți au prezentat o revenire rapidă a leziunilor grave – hepatită cronică severă sau chiar hepatită fulminantă – după transplant. De asemenea, recunoscută în perioada anterioară disponibilității regimurilor antivirale era și *hepatita colestatică fibrozantă*, o leziune hepatică rapid progresivă, asociată cu hiperbilirubinemie crescută, prelungire substanțială a timpului de protrombină (disproporționată în raport cu creșteri relativ modeste ale activității aminotransferazelor), și disfuncție rapidă, progresivă a ficatului. S-a sugerat că această leziune reprezintă o „sufocare" a hepatocitelor cu o densitate masivă de proteine HBV. Complicații, cum ar fi sepsisul și pancreatita, au fost observate mai frecvent la pacienții care au suferit transplant de ficat pentru hepatita B înainte de introducerea terapiei antivirale. Introducerea profilaxiei pe termen lung cu imunoglobulină specifică a revoluționat transplantul de ficat pentru hepatita cronică B. Vaccinarea preoperatorie pentru hepatita B, tratamentul cu interferon preoperator sau postoperator (IFN) sau profilaxia pe termen scurt (< 2 luni) cu imunoglobulină specifică nu s-au dovedit eficace, dar o analiză retrospectivă a datelor despre câteva sute de pacienți din Europa urmăriți 3 ani după transplant a arătat că pe termen lung (> 6 luni), profilaxia cu imunoglobulină specifică este asociată cu o scădere a riscului de reinfectare HBV, de la circa 75% la 35% și o reducere a mortalității de la aproximativ 50% la 20%.

Ca rezultat pe termen lung al utilizării imunoglobulinei specifice posttransplant de ficat pentru hepatita cronică B, îmbunătățiri similare ale rezultatelor au fost observate în Statele Unite, cu rate de supraviețuire la un an între 75% și

90%. În prezent, cu profilaxia cu imunoglobulină specifică, rezultatul transplantului de ficat pentru hepatita cronică B este imposibil de distins de cel pentru boli hepatice cronice neasociate cu hepatita cronică B; în esență, preocupările medicale privind transplantul de ficat pentru hepatita cronică B au fost eliminate. Imunoprofilaxia pasivă cu imunoglobulină specifică este începută în timpul etapei anhepatice de chirurgie, se repetă zilnic în primele 6 zile postoperator, apoi se continuă cu perfuzii fie la intervale regulate de 4-6 săptămâni, fie alternativ, atunci când nivelurile anticorpilor antiantigen de suprafață hepatitic B (AgHBs) scad sub pragul de 100 mUI/mL. Abordarea actuală în cele mai multe centre este de a continua pe termen nelimitat imunoglobulina specifică, care poate adăuga aproximativ 20 000 de dolari pe an la costurile de îngrijire; unele centre evaluează regimuri care trec la administrarea mai puțin frecventă sau la administrarea i.m. în perioada tardivă posttransplant sau, la pacienții cu risc scăzut, doar tratament antiviral de întreținere (discutat în cele ce urmează). Totuși, infecția cu HBV descoperită apare ocazional.

Îmbunătățirea ulterioară a rezultatelor transplantului de ficat pentru hepatita cronică B este disponibilitatea actuală a unor medicamente antivirale cum ar fi lamivudină, adefovir, entecavir și fumarat de tenofovir disoproxil (Cap. 40). Când aceste medicamente sunt administrate la pacienții cu boală hepatică decompensată, unii dintre aceștia prezintă îmbunătățiri suficiente pentru a amâna transplantul de ficat iminent. În plus, lamivudina poate fi utilizată pentru a preveni reapariția infecției cu HBV atunci când este administrată *înaintea* transplantului, pentru tratarea hepatitei B care reapare *după transplant*, inclusiv la pacienții care întrerup profilaxia cu imunoglobulină specifică, și pentru a inversa evoluția altfel fatală a hepatitei colestatice fibrozante. Studiile clinice au arătat că tratamentul antiviral cu lamivudină reduce substanțial nivelul de replicare HVB, uneori chiar ca rezultat al clearance-ului antigenului de suprafață al hepatitei B (AgHBs), reduce nivelurile alanin aminotransferazei (ALT) și îmbunătățește caracteristicile histologice ale necrozei și ale inflamației. Utilizarea pe termen lung a lamivudinei este sigură și eficientă, dar, după mai multe luni, unii pacienți devin rezistenți la lamivudină, ca urmare a mutațiilor YMDD (tirozină-metionină-aspartat-aspartat) în motivul polimerazei HBV (Cap. 40). La aproximativ o jumătate dintre acești pacienți rezistenți, poate apărea o deteriorare hepatică. Din fericire, adefovirul sau fumaratul de disoproxil tenofovir sunt disponibile, de asemenea, și pot fi utilizate pentru a trata variante YMDD asociate cu lamivudină, „salvând" eficient pacienții care au suferit decompensare hepatică după întreruperea lamivudinei. În prezent, cele mai multe centre de transplant de ficat combină imunoglobulină specifică plus lamivudină, adefovir, entecavir sau fumarat de disoproxil tenofovir. Testele clinice sunt în curs de desfășurare pentru a defini aplicarea optimă a acestor medicamente antivirale în tratamentul pacienților care au suferit transplant de ficat pentru hepatită cronică B; teoretic, în viitor, combinațiile de medicamente antivirale orale pot înlocui imunoglobulina specifică.

Abordările profilactice aplicate la pacienții care au suferit transplant de ficat pentru hepatita cronică B sunt folosite la fel de bine pentru pacienții fără hepatită B care primesc organe de la donatori cu anticorpi antiantigen core hepatitic B (AgHBc). Pacienții care suferă transplant de ficat pentru hepatita cronică B plus D au mai puține riscuri de leziuni hepatice recurente decât pacienții care au suferit transplant de ficat numai pentru hepatita B; totuși, acești pacienți infectați concomitent primesc, de asemenea, terapie profilactică standard posttransplant pentru hepatita B.

Reprezentând până la 40% dintre toate procedurile de transplant de ficat, cea mai frecventă indicație pentru transplantul de ficat este boala hepatică în stadiu terminal în urma hepatitei cronice C. Recurența infecției cu HCV după transplantul de ficat poate fi regăsită la aproape fiecare pacient. Consecințele clinice ale hepatitei recurente C sunt limitate în primii 5 ani de la transplant. Cu toate acestea, în ciuda benignității clinice relative a hepatitei recurente C în primii ani după transplantul de ficat și în ciuda impactului neglijabil asupra ratei de supraviețuire a pacienților pe parcursul acestor ani de început, studiile histologice au arătat prezența hepatitei cronice moderate până la severe la mai mult de jumătate dintre toți pacienții și fibroză în punți sau ciroză la aproximativ 10%. În plus, progresia spre ciroză în termen de 5 ani este chiar mai frecventă, apărând la până la două treimi dintre pacienți, dacă o hepatită moderată este detectată într-o biopsie la un an. Nu este surprinzător apoi că, la pacienții care au suferit transplant pentru hepatita C, supraviețuirea alogrefei și a pacienților este diminuată în mod substanțial între 5 și 10 ani după transplant. La unii pacienți, chiar și în perioada posttransplant timpurie, hepatita C recurentă poate fi suficient de severă biochimic și histologic pentru a necesita o terapie antivirală. Tratamentul cu interferon pegylat (IFN) *poate suprima* leziunile hepatice asociate cu HCV, dar rareori duce la beneficii *susținute*. Răspunsurile virologice susținute sunt excepția, iar tolerabilitatea redusă limitează adesea doza. Terapia preventivă antivirală combinată cu IFN pegylat și ribavirină (analog nucleozidic) imediat după transplant nu pare să ofere vreun avantaj asupra terapiei introduse după ce a apărut hepatita clinică. În mod similar, deși tratamentul antiviral bazat pe IFN nu este recomandat pentru pacienții cu boală hepatică decompensată, unele centre au experimentat terapia antivirală pretransplant în încercarea de a eradica replicarea HCV înainte de transplant; rezultatele preliminare sunt promițătoare, dar tratamentul cu IFN la pacienții cu boli hepatice în stadiu terminal poate duce la agravarea decompensării hepatice, iar infecția cu HCV a reapărut după transplant la unii dintre acești primitori. Studiile asupra preparatelor imunoglobulinice pentru prevenirea hepatitei C recurente după transplantul de ficat nu au avut succes.

Un număr mic de pacienți decedează din cauza leziunilor hepatice timpurii, asociate cu HCV, iar sindromul care

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

aminteşte de hepatita colestatică fibrozantă (discutat mai devreme) a fost observat rareori. Deoarece pacienţii cu mai multe episoade de respingere primesc mai multă terapie imunosupresoare şi pentru că terapia imunosupresoare sporeşte replicarea HCV, pacienţii cu episoade severe sau multiple de respingere au mai multe şanse de a experimenta reapariţia precoce a hepatitei C după transplant. Atât nivelurile virale ridicate, cât şi vârsta donatorului au fost legate de boala recurentă a ficatului indusă de HCV şi de recurenţa bolii mai devreme după transplant.

Pacienţii care suferă transplant de ficat pentru ciroză alcoolică în stadiu terminal prezintă riscul de a recurge din nou la băutură după transplant, o sursă potenţială de lezare recurentă hepatică, alcoolică. În prezent, boala hepatică alcoolică este una dintre indicaţiile cele mai frecvente pentru transplant de ficat, reprezentând 20-25% dintre toate procedurile de transplant de ficat şi cele mai multe centre de transplant analizează atent candidaţii pentru a identifica predictorii de abstinenţă pe viitor. Recidiva este mult mai probabilă la pacienţii a căror lipsă a consumului de alcool înainte de transplant a fost < 6 luni. Pentru pacienţii abstinenţi cu ciroză alcoolică, transplantul de ficat poate fi realizat cu succes, cu rezultate comparabile cu cele pentru alte categorii de pacienţi cu boli hepatice cronice, atunci când există coordonarea unei abordări în echipă care include consilierea în cazul abuzului de substanţe.

CALITATEA VIEŢII POSTTRANSPLANT

Reabilitarea completă se realizează la majoritatea pacienţilor care supravieţuiesc primelor luni postoperatorii şi nu prezintă rejecţie cronică sau infecţie imposibil de tratat. Neadaptarea psihosocială interferează cu respectarea sfaturilor medicale la un număr mic de pacienţi, dar majoritatea reuşesc să adere la regimuri imunosupresoare, care trebuie să fie continuate pe termen nelimitat. Într-un studiu, 85% dintre pacienţii care au supravieţuit operaţiilor de transplant au revenit la activităţi lucrative. De fapt, unele femei au conceput şi născut copii la termen după transplant, fără să afecteze în vreun mod demonstrabil viaţa copiilor.

SECȚIUNEA A VIII-A

BOLILE PANCREASULUI

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 47

ABORDAREA PACIENTULUI CU BOALĂ PANCREATICĂ

Norton J. Greenberger ■ Darwin L. Conwell ■ Peter A. Banks

CONSIDERAȚII GENERALE

Așa cum s-a subliniat în Cap. 48, etiologia precum și manifestările clinice ale pancreatitelor sunt destul de variate. Deși este bine stabilit că pancreatitele sunt frecvent secundare bolilor tractului biliar și abuzului de alcool, acestea pot fi, de asemenea, cauzate de medicamente, traumatisme și infecții virale și sunt asociate cu bolile metabolice și de țesut conjunctiv. La aproximativ 30% dintre pacienții cu pancreatită acută și la 25-40% dintre pacienții cu pancreatită cronică, etiologia inițială poate fi neclară.

Deși există date privind incidența pancreatitei acute (aproximativ 5-35/100 000 de cazuri noi pe an la nivel mondial, cu o rată a mortalității de aproximativ 3%), numărul de pacienți care suferă de pancreatită acută este în mare parte în creștere și este în prezent estimat la 70 de spitalizări/100 000 de persoane anual, rezultând > 200 000 de noi cazuri de pancreatită acută pe an în Statele Unite. Doar un singur studiu prospectiv despre incidența pancreatitei cronice este disponibil; el a arătat o incidență de 8,2 cazuri noi la 100 000 pe an și o prevalență de 26,4 cazuri la 100 000. Aceste cifre subestimează probabil considerabil incidența și prevalența reală, deoarece pancreatita neindusă de alcool a fost în mare măsură ignorată. La autopsie, prevalența pancreatitei cronice variază între 0,04 și 5%. Relativa inaccesibilitate a pancreasului la examenul fizic și nespecificitatea durerii abdominale asociate cu pancreatita fac diagnosticul de pancreatită dificil și, de obicei, dependent de creșterea nivelurilor amilazei sangvine și/sau ale lipazei. Mulți pacienți cu pancreatită cronică nu au valori crescute ale amilazei sau ale lipazei. Unii pacienți cu pancreatită cronică dezvoltă semne și simptome de insuficiență pancreatică exocrină și, astfel, pot fi prezente dovezi obiective ale bolii pancreatice. Cu toate acestea, există un rezervor foarte mare al funcțiilor pancreatice exocrine. Mai mult de 90% din pancreas trebuie să fie deteriorat înainte să se manifeste o digestie alterată a grăsimilor și a proteinelor. Testele indirecte, neinvazive ale funcției pancreatice exocrine (elastaza fecală) sunt mult mai susceptibile de a oferi rezultate anormale la pacienții cu boală pancreatică evidentă (de exemplu, calcificări pancreatice, steatoree sau diabet zaharat), decât la pacienții cu boală ocultă. Astfel, numărul de pacienții care au disfuncție exocrină subclinică (< 90% din funcție pierdută) este necunoscut.

TESTE UTILE ÎN DIAGNOSTICUL BOLII PANCREATICE

Mai multe teste și-au dovedit valoarea în evaluarea bolii pancreatice. Exemple de teste specifice și utilitatea acestora în diagnosticul de pancreatită acută și cronică sunt prezentate în **Tabelul 47-1** și **Fig. 47-1**. În unele centre, testele funcției pancreatice sunt disponibile și efectuate în cazul în care diagnosticul de boală pancreatică rămâne o posibilitate după ce testele neinvazive [ecografie, CT, colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (MRCP)] sau testele invazive [colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP), ultrasonografia endoscopică (EUS)] au avut rezultate normale sau neconcludente. În această situație, testele care folosesc stimularea directă a pancreasului sunt cele mai sensibile.

Enzimele pancreatice din fluidele corporale

Valorile amilazei și ale lipazei serice sunt utilizate pe scară largă ca teste de screening pentru pancreatita acută la pacientul cu dureri abdominale acute sau cu dureri de spate. Valorile de trei ori mai mari decât limita superioară normală stabilesc practic diagnosticul dacă perforația intestinală sau infarctul sunt excluse. În pancreatita acută, valorile amilazei și ale lipazei serice sunt de obicei crescute în decurs de 24 ore de la debut și rămân așa pentru 3-7 zile. Valorile revin de obicei la normal în 7 zile dacă nu există o ruptură a ductului pancreatic, obstrucție ductală sau formarea de pseudochist. Aproximativ 85% dintre pacienții cu pancreatită acută

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 47-1

TESTE UTILE ÎN DIAGNOSTICUL PANCREATITEI ACUTE ŞI CRONICE ŞI AL TUMORILOR PANCREATICE

TEST	PRINCIPIU	COMENTARIU
Enzime pancreatice din fluidele corporale		
Amilaza		
1. Ser	Inflamaţia pancreatică duce la creşterea valorilor enzimelor	Simplu, 20-40% fals negativ şi pozitiv, de încredere dacă rezultatele testului sunt de trei ori limita superioară a normalului
2. Urină	Clearance-ul renal al amilazei este crescut în pancreatita acută	Utilizat rar
3. Lichid de ascită	Afectarea glandei sau a ductului pancreatic principal duce la creşterea concentraţiei amilazei	Poate ajuta la stabilirea diagnosticului de pancreatită acută; rezultate fals pozitive apar în obstrucţia intestinală şi în ulcerul perforat
4. Lichid pleural	Revărsat pleural exsudativ în pancreatită	Rezultate fals pozitive apar în carcinomul pulmonar şi perforaţia esofagiană
Lipaza serică	Inflamaţia pancreatică duce la creşterea valorilor enzimelor	Noile metode au simplificat mult determinarea; pozitiv în 70-85% dintre cazuri
Teste referitoare la structura pancreatică		
Teste radiologice şi radionucleare		
1. Radiografia abdominală simplă (pe gol)	Poate fi anormală în pancreatita acută sau cronică	Simplă, normală în > 50% dintre cazurile de pancreatită acută sau cronică
2. Radiografia tractului GI superior		Acum, învechită
3. Ultrasonografia (US)	Poate oferi informaţii despre edem, inflamaţie, calcificare, pseudochisturi şi tumori	Simplă, noninvazivă, testele secvenţiale complet fezabile, utile în diagnosticul pseudochistului limitat de interferenţa gazelor intestinale
4. CT	Permite vizualizarea detaliată a pancreasului şi a structurilor din jur, a colecţiilor lichidiene pancreatice, a pseudochistelor, a gradelor de necroză	Util în diagnosticul calcificării pancreatice, al ductelor pancreatice dilatate şi al tumorilor pancreatice, posibil să nu distingă între leziunile inflamatorii şi neoplazice
5. Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP)	Canularea ductului pancreatic şi a canalului biliar comun permite vizualizarea sistemului ductal pancreatico-biliar	Poate oferi date diagnostice în 60-85% dintre cazuri, diferenţierea între pancreatita cronică şi carcinomul pancreatic poate fi dificilă, acum considerată în special o procedură terapeutică
6. Ultrasonografia endoscopică (EUS)	Transductorul cu frecvenţă înaltă utilizat în EUS poate produce imagini de rezoluţie înaltă, evidenţiind foarte detaliat modificările din ductul pancreatic şi din parenchim	Poate fi utilizată pentru evaluarea pancreatitei cronice şi a carcinomului pancreatic
7. Colangiopancreatografia cu rezonanţă magnetică	Interpretarea tridimensională a fost utilizată în producerea unor imagini foarte bune ale ductului pancreatic printr-o tehnică neinvazivă	A înlocuit în mare măsură ERCP ca test diagnostic
Biopsia pancreatică prin ghidare US sau CT	Biopsia percutanată prin aspiraţie cu ac subţire şi localizarea leziunii cu US	Diagnostic cu randament mare, evitarea laparotomiei, poate fi făcută cu EUS; necesită abilităţi tehnice speciale
Teste ale funcţiei pancreatice exocrine		
Stimularea directă a pancreasului cu analiza conţinutului duodenal		
1. Testul la secretină-pancreozimină (CCK)	Secretina determină creşterea debitului sucului pancreatic şi a HCO_3, CCK duce la creşterea debitului enzimelor pancreatice, răspunsul secretor pancreatic este în relaţie cu masa de ţesut pancreatic funcţional	Destul de sensibil să detecteze bolile ascunse, implică intubarea duodenală şi fluoroscopie, răspunsul enzimatic normal slab definit, suprapunere în pancreatita cronică, capacitate mare secretorie de rezervă a pancreasului, în prezent efectuată doar în unele centre medicale

(continuare pe pagina următoare)

TABEL 47-1

TESTE UTILE ÎN DIAGNOSTICUL PANCREATITEI ACUTE ŞI CRONICE ŞI AL TUMORILOR PANCREATICE *(CONTINUARE)*

TEST	PRINCIPIU	COMENTARIU
2. Testul endoscopic la secretină-CCK	Înlocuieşte necesitatea plasării unui tub în duoden	Destul de sensibil ca să detecteze bolile ascunse, evită intubarea şi fluoroscopia, necesită sedare
Măsurarea produşilor de digestie intraluminală		
1. Examenul microscopic al materiilor fecale pentru fibrele din carne şi grăsimile nedigerate	Lipsa enzimelor proteolitice şi lipolitice determină scăderea digestiei fibrelor din carne şi a trigliceridelor	Simplu, de încredere, nu suficient de sensibil ca să identifice cazuri uşoare de insuficienţă pancreatică
2. Determinarea cantitativă a grăsimii din materiile fecale	Lipsa enzimelor lipolitice produce o insuficientă digestie a grăsimilor	De încredere, standard de referinţă pentru a stabili severitatea malabsorbţiei, nu diferenţiază între malabsorbţie şi maldigestie
3. Azotul fecal	Lipsa enzimelor proteolitice duce la o digestie insuficientă a proteinelor, rezultând o creştere a azotului din materiile fecale	Nu face diferenţa dintre maldigestie şi malabsorbţie, sensibilitate scăzută
Măsurarea enzimelor pancreatice în materiile fecale		
1. Elastaza	Secreţia pancreatică a enzimelor proteolitice, nedegradate în intestin	Sensibilitate bună dacă scaunul nu este lichid

Abrevieri: CCK, cholecystokinin.

au o valoare de trei ori sau mai ridicată a amilazei şi lipazei serice. Valorile pot fi normale dacă (1) există o întârziere (de 2-5 zile) înainte de obţinerea probei de sânge, (2) tulburarea de bază este mai degrabă pancreatita cronică decât pancreatită acută sau (3) este prezentă hipertrigliceridemia. La pacienţii cu hipertrigliceridemie şi pancreatită s-au dovedit valori fals scăzute ale amilazei şi, probabil, activitate scăzută a lipazei. În absenţa dovezilor obiective de pancreatită prin ecografie abdominală, scanarea CT, MRCP sau EUS, creşteri uşoare până la moderate ale amilazei şi/sau lipazei nu sunt utile în stabilirea unui diagnostic de pancreatită cronică.

Amilaza serică poate fi crescută şi în alte condiţii (**Tabelul 47-2**), în parte pentru că enzima se găseşte în multe organe. În plus faţă de pancreas şi glandele salivare, cantităţi mici de amilază se găsesc în trompele uterine, plămân, tiroidă şi amigdale şi pot fi secretate de diferite tumori (carcinoame pulmonare, de esofag, de sân şi ovar). Măsurătorile amilazei urinare, inclusiv raportul amilază/clearance la creatinină, nu sunt mai sensibile sau mai specifice decât valorile amilazei sangvine şi sunt rareori realizate. Determinările izoamilazei nu disting cu precizie valorile crescute ale amilazei sangvine cauzate de pancreatita reală de valorile crescute ale amilazei sangvine determinate de o sursă nepancreatică de amilază, în special în cazul în care valorile amilazei sangvine sunt doar moderat crescute.

Creşterea amilazei din lichidul de ascită apare în pancreatita acută, precum şi în (1) ascita pancreatogenă din cauza rupturii ductului pancreatic principal sau a golirii unui pseudochist şi (2) în alte tulburări abdominale care simulează pancreatită (de exemplu, obstrucţie intestinală, infarct intestinal sau ulcer peptic perforat). Creşterea amilazei din lichidul pleural poate apărea în pancreatita acută, pancreatita cronică, carcinomul pulmonar şi perforaţia esofagiană.

Lipaza este astăzi cea mai bună enzimă pentru a fi măsurată pentru diagnosticul de pancreatită acută. Îmbunătăţiri ale substraturilor şi oferta de tehnologie oferă clinicienilor opţiuni mai bune, în special atunci când este utilizat un test de turbidimetrie. Testele noi pentru lipază au cofactor colipaza şi sunt complet automatizate.

Niciun test de sânge nu este de încredere pentru diagnosticarea pancreatitei acute la pacienţii cu insuficienţă renală. Determinarea dacă un pacient cu insuficienţă renală şi durere abdominală are pancreatită rămâne o problemă clinică dificilă. Un studiu a constatat că valorile amilazei serice au fost crescute la pacienţii cu insuficienţă renală numai atunci când clearance-ul creatininei a fost < 0,8 mL/s (< 50 mL/min). La aceşti pacienţi, valoarea amilazei serice a fost invariabil < 8,3 μkat/L (< 500 UI/L) în lipsa dovezilor obiective de pancreatită acută. În acel studiu, valorile lipazei serice şi ale tripsinei au fost asemănătoare valorilor amilazei serice. Având în vedere aceste limitări, testele de screening recomandate pentru pancreatita acută sunt lipaza şi amilaza serice. Valorile lipazei şi ale amilazei de trei ori mai mari decât normalul sunt foarte specifice.

Teste referitoare la structura pancreatică

Teste radiologice

Radiografia simplă a abdomenului, care în trecut oferea informaţii utile la pacienţii cu pancreatită acută şi cronică,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

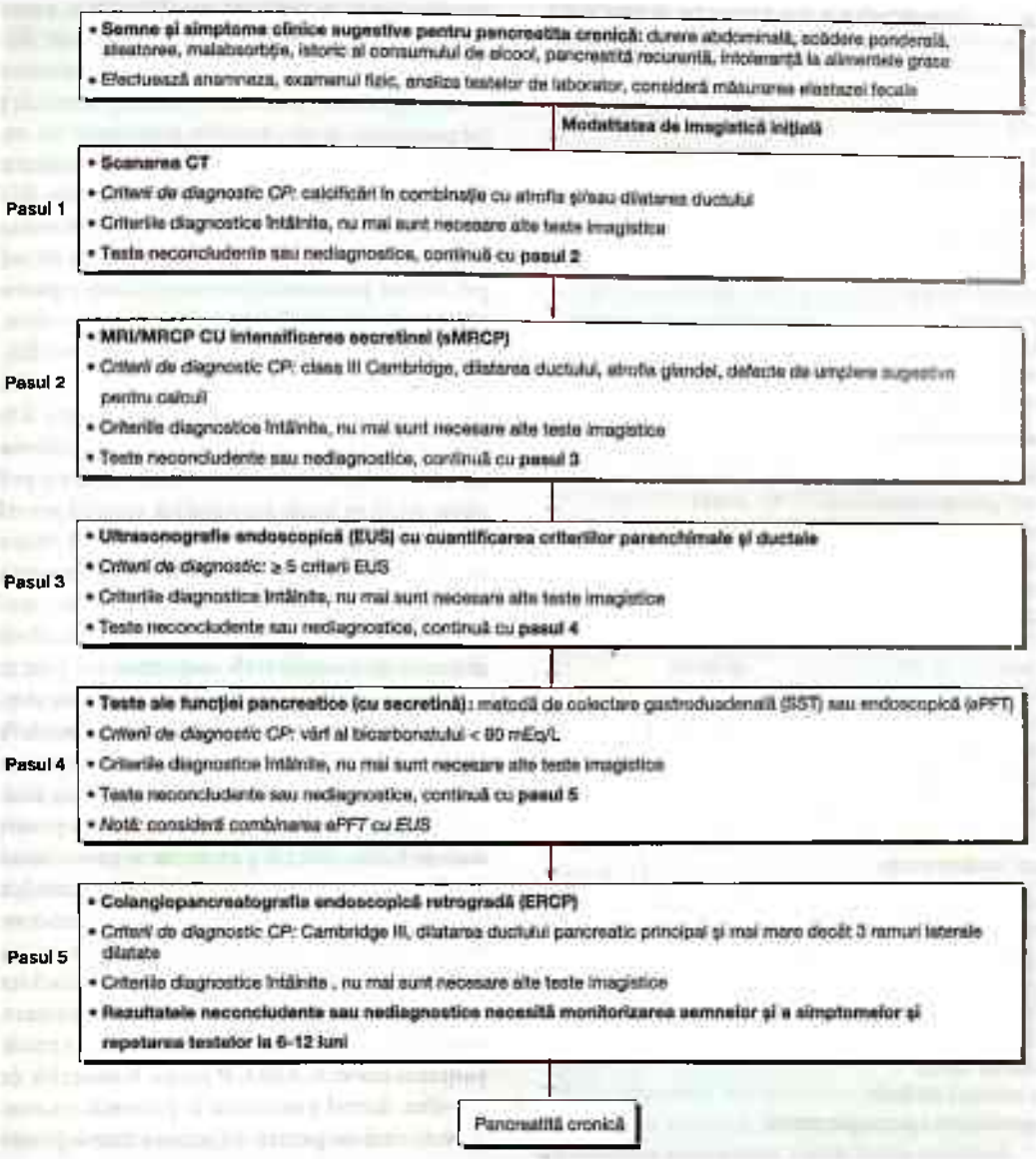


FIGURA 47-1
O abordare pas cu pas a diagnosticului pentru pacientul cu suspiciune de pancreatită cronică (CP). Ultrasonografia endoscopică (EUS) și colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (MRCP/MRCP) sunt alternative adecvate pentru diagnostic la Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP).

au fost înlocuite cu proceduri imagistice mai detaliate (US, EUS, CT, MRCP).

Ultrasonografia poate furniza informații importante la pacienții cu pancreatită acută, pancreatită cronică, pseudochisturi și carcinom pancreatic. Aspectele ecografice pot indica prezența edemului, a inflamației și a calcificărilor (nu sunt evidente la radiografiile simple de abdomen), precum și a pseudochisturilor, a tumorilor și a calculilor biliari. În pancreatita acută, pancreasul este în mod caracteristic mărit. În pseudochistul pancreatic, aspectul frecvent este, în primul rând, al unei colecții lichidiene netede, rotunde. Carcinomul pancreatic distorsionează reperele uzuale, iar tumorile cu diametrul > 3,0 cm sunt de obicei detectate ca leziuni solide, localizate. Ultrasonografia este adesea investigația inițială pentru majoritatea pacienților cu suspiciune de boală pancreatică. Cu toate acestea, obezitatea și excesul de gaze din intestinul subțire și gros pot interfera cu imaginile pancreatice din examinările ultrasonografice.

CT este cel mai bun test imagistic pentru evaluarea inițială a unei tulburări pancreatice suspicionate și pentru

TABEL 47-2

CAUZE DE HIPERAMILAZEMIE ŞI HIPERAMILAZURIE

Afecţiuni pancreatice

I. Pancreatită
  A. Acută
  B. Cronică: obstrucţie ductală
  C. Complicaţii ale pancreatitelor
    1. Pseudochistul pancreatic
    2. Ascita pancreatogenă
    3. Abcese pancreatice
    4. Necroza pancreatică
II. Traumatism pancreatic
III. Carcinom pancreatic

Afecţiuni nepancreatice

I. Insuficienţă renală
II. Leziuni ale glandelor salivare
  A. Oreion
  B. Calculi
  C. Sialoadenită
  D. Chirurgie maxilofacială
III. Tumori hiperamilazemice (tumori secretante de amilaze)
  A. Carcinom pulmonar
  B. Carcinom de esofag
  C. Carcinom de sân sau de ovar
IV. Macroamilazemia
V. Arsuri
VI. Cetoacidoză diabetică
VII. Sarcină
VIII. Transplant renal
IX. Traumatism cerebral
X. Medicamente: morfina

Alte afecţiuni abdominale

I. Bolile tractului biliar: colecistită, coledocolitiază
II. Bolile intraabdominale
  A. Ulcerul peptic perforat sau penetrant
  B. Obstrucţia sau infarctul intestinal
  C. Sarcină extrauterină ruptă
  D. Peritonită
  E. Anevrismul aortic
  F. Boala cronică de ficat
  G. Hiperamilazemia postoperatorie

complicaţiile pancreatitei acute şi cronice. Este deosebit de util în detectarea colecţiilor acute lichidiene pancreatice şi peripancreatice, a leziunilor care conţin lichid, cum ar fi pseudochisturile, a necrozei de perete, a depozitelor de calciu (vezi Cap. 48, Fig. 48-1, 48-2 şi 48-4) şi a neoplasmelor pancreatice. Cele mai multe leziuni sunt caracterizate prin (1) mărirea conturului pancreatic, (2) distorsionarea conturului pancreatic şi/sau (3) o umplere cu lichid care are un coeficient de atenuare diferit de cel al pancreasului normal. Substanţele de contrast orale, solubile în apă sunt folosite pentru a opacifia stomacul şi duodenul în timpul scanării CT; această strategie permite o delimitare mai precisă a diferitelor organe, precum şi a leziunilor tumorale. CT în dinamică (folosind administrarea rapidă, i.v., a substanţei de contrast) este util în estimarea extinderii necrozei pancreatice şi în predicţia morbidităţii şi a mortalităţii. CT spiral (elicoidal) oferă imagini clare mult mai rapid şi, în esenţă, fără artefacte date de mişcarea pacientului.

EUS produce imagini de înaltă rezoluţie ale parenchimului pancreatic şi ale ductului pancreatic cu un transductor fixat pe un endoscop care poate fi direcţionat spre suprafaţa pancreasului prin stomac sau duoden. EUS şi MRCP au înlocuit, în multe centre, într-o mare măsură, ERCP în scop diagnostic. EUS permite obţinerea de informaţii despre ductul pancreatic, precum şi despre parenchim şi asociază puţine complicaţii legate de procedură, spre deosebire de 5-20% dintre pancreatitele post-ERCP observate. EUS este, de asemenea, util în detectarea calculilor ductului biliar comun. Tumorile pancreatice pot fi biopsiate prin EUS şi, prin injectarea cu ac fin, se pot elibera substanţe ce blochează nervii. Au fost stabilite criterii pentru modificările EUS în boala pancreatică cronică severă. În prezent, pancreatita cronică este considerată a fi diagnosticată prin EUS dacă sunt întâlnite cinci sau mai multe criterii enumerate în **Tabelul 47-3**. Studiile recente care au comparat EUS şi ERCP cu testul la secretină la pacienţii cu dureri abdominale inexplicabile suspectate a fi pancreatită cronică arată o echivalenţă în acurateţea diagnosticului în detectarea modificărilor precoce de pancreatită cronică. Rolul exact al EUS faţă de CT, ERCP, sau testarea funcţiei în diagnosticarea precoce a pancreatitei cronice nu a fost încă clar definită.

MRCP/RMN-ul este acum folosit pentru a vizualiza ductele biliare, ductul pancreatic şi parenchimul pancreasului. Pentru a produce imagini MRCP foarte bune sunt folosite tehnici fără reţinerea respiraţiei şi tehnici turbo eco-spin tridimensionale. Ductul pancreatic principal şi canalul biliar comun pot fi vizualizate bine, dar există încă întrebarea dacă modificările pot fi detectate în mod constant în ductele secundare. Ductele secundare nu sunt vizualizate într-un pancreas normal. MRCP poate fi deosebit de util pentru a evalua ductul pancreatic la pacienţii cu risc ridicat, precum vârstnicii, pentru că aceasta este o procedură neinvazivă. MRCP îmbunătăţit cu secretină este în prezent în curs de investigare, dar pare a fi o metodă de evaluare mai bună a modificărilor ductale.

TABEL 47-3

CRITERIILE ULTRASONOGRAFIEI ENDOSCOPICE PENTRU PANCREATITA CRONICĂ

DUCTAL	PARENCHIMAL
Calculi	Plaje ecogenice
Pereţi ductali ecogenici	Focare ecogenice
Pereţi ductali neregulaţi	Calcificări
Stricturi	Contur lobular
Ramuri laterale vizibile	Chist
Dilatare ductală	

Scanned with OKEN Scanner

Atât EUS cât și MRCP au înlocuit în mare măsură diagnosticul ERCP la majoritatea pacienților. Deoarece aceste tehnici au devenit mai rafinate, ele ar putea fi testele diagnostice de elecție pentru evaluarea ductului pancreatic. ERCP este în continuare necesar pentru tratamentul leziunilor canalului biliar și al ductelor pancreatice. ERCP are în primul rând valoare terapeutică după ce CT, EUS sau MRCP au detectat anomalii care necesită tratament endoscopic invaziv. ERCP poate fi, de asemenea, util pentru clarificarea constatărilor echivoce descoperite cu alte tehnici imagistice (vezi Cap. 48, Fig. 48-1C, 48-3D și 48-4B). Carcinomul pancreatic este caracterizat prin stenoza sau obstrucția fie a ductului pancreatic, fie a canalului biliar comun; ambele sisteme ductale sunt adesea anormale. În pancreatita cronică, anomaliile ERCP includ (1) îngustarea lumenului, (2) neregularități ale sistemului ductal cu stenoză, dilatare, saculație și ectazie și (3) blocarea ductului pancreatic de depozitele de calciu. Prezența stenozei ductale și a neregularităților poate face dificilă diferențierea pancreatitei cronice de carcinom. Este important să fim conștienți că modificările ERCP interpretate ca indicând pancreatita cronică pot să fie cauzate de fapt de efectele îmbătrânirii ductului pancreatic sau de faptul că procedura a fost realizată după câteva săptămâni de la o criză de pancreatită acută. Deși îmbătrânirea poate provoca impresionante modificări ductale, aceasta nu afectează rezultatele testelor funcționale pancreatice (de exemplu, testul cu secretină). S-au raportat valori crescute ale amilazemiei după ERCP la 25-75% dintre pacienți și pancreatită clinică la 5-20% dintre pacienți.

Nu există mijloace farmacologice corespunzătoare pentru a preveni pancreatita indusă de ERCP, în pofida a multor agenți precum octreotidul și nitroglicerina, care au fost considerate și evaluate. Cel mai bun mod de a preveni pancreatita indusă de ERCP este de a nu efectua această procedură cu scop diagnostic la pacienții cu risc ridicat, în special la femeile cu pancreatită acută recidivantă la care nu există dovezi de obstrucție biliară și la pacienții cu dureri abdominale inexplicabile, dar fără alte anomalii. Dacă nu se găsește nicio leziune în ductele biliare și/sau pancreatice la un pacient cu atacuri repetate de pancreatită acută, pot fi indicate studii manometrice ale sfincterului Oddi. Astfel de studii cresc totuși riscul de pancreatită acută post-ERCP/manometrie. O astfel de pancreatită apare mai des la pacienții cu duct pancreatic nedilatat.

Biopsia pancreatică cu ghidare radiologică

Biopsia prin aspirație percutanată sau biopsia unei mase pancreatice diferențiază adesea o masă inflamatoare pancreatică de un neoplasm pancreatic.

TESTELE FUNCȚIEI EXOCRINE PANCREATICE

Testele funcției pancreatice (Tabelul 47-1) pot fi împărțite în:

1. *Stimularea directă a pancreasului* prin perfuzia i.v. cu secretină sau secretină plus colecistokinină (CCK), urmată de colectarea și măsurarea conținutului duodenal;
2. Studiul *produșilor de digestie intraluminală* precum fibrele de carne nedigerate, grăsimile din scaun și azotul fecal;
3. *Măsurarea enzimelor pancreatice fecale* precum elastaza.

Testul cu secretină, utilizat pentru a detecta boala pancreatică difuză, se bazează pe principiul fiziologic că răspunsul secretor pancreatic este direct legat de masa funcțională a țesutului pancreatic. În proba standard, se administrează secretină *i.v.* într-o doză de 0,2 µg/kg de secretină sintetică umană în bolus. Valorile normale pentru testul standard cu secretină sunt (1) volumul > 2 mL/kg pe oră, (2) concentrația bicarbonatului (HCO_3^-) > 80 mmol/L și (3) debitul HCO_3 > 10 mmol/L într-o oră. Măsurarea cea mai reproductibilă, oferind cel mai înalt grad de discriminare între subiecții normali și pacienții cu insuficiență pancreatică exocrină cronică, pare a fi concentrația maximă de bicarbonat.

Poate exista o disociere între rezultatele testului cu secretină și alte teste ale funcției de absorbție. De exemplu, pacienții cu pancreatită cronică au adesea debite anormal de mici de HCO_3 după secretină, dar au o excreție a grăsimilor fecale normală. Astfel, testul cu secretină măsoară capacitatea secretorie a epiteliului ductal, în timp ce excreția grăsimilor fecale reflectă indirect activitatea lipolitică intraluminală. Steatoreea nu apare până când nivelele intraluminale ale lipazei sunt reduse semnificativ, subliniind faptul că numai cantități mici de enzime sunt necesare pentru activitățile digestive intraluminale. Trebuie remarcat faptul că, un rezultat anormal al testului cu secretină sugerează doar că leziunea pancreatică cronică este prezentă.

Măsurarea *produșilor de digestie intraluminală* (de exemplu, fibre musculare nedigerate, grăsimile din scaun și azotul fecal) este discutată în Cap. 15. Cantitatea de elastază umană din scaun reflectă debitul pancreatic al acestei enzime proteolitice. Scăderea activității elastazei în scaun este un test excelent pentru a detecta insuficiența pancreatică exocrină severă la pacienții cu pancreatită cronică și fibroză chistică, cu condiția ca eșantionul de scaun să fie solid.

Testele utile în diagnosticul insuficienței pancreatice exocrine și diagnosticul diferențial al malabsorbției sunt, de asemenea, discutate în Capitolele 15 și 48.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 48

PANCREATITA ACUTĂ ȘI CRONICĂ

Norton J. Greenberger ■ Darwin L. Conwell
Bechien U. Wu ■ Peter A. Banks

BIOCHIMIA ȘI FIZIOLOGIA SECREȚIEI EXOCRINE PANCREATICE

CONSIDERAȚII GENERALE

Pancreasul secretă 1 500-3 000 mL de lichid alcalin izoosmotic (pH > 8) pe zi ce conține aproximativ 20 de enzime. Secreția pancreatică asigură enzimele necesare în activitatea digestivă majoră a tractului gastrointestinal și asigură un pH optim pentru funcția acestor enzime.

REGLAREA SECREȚIEI PANCREATICE

Pancreasul exocrin este influențat de interacțiunea strânsă dintre sistemul hormonal și cel nervos. Acidul gastric este stimulul pentru eliberarea secretinei de la nivelul duodenului, ce stimulează secreția apei și a electroliților de la nivelul celulelor canalelor pancreatice. Eliberarea colecistokininei (CCK) de la nivelul duodenului și al jejunului proximal este puternic declanșată de acizi grași cu lanț lung, anumiți aminoacizi esențiali (triptofan, fenilalanina, valina, metionina) și acidul gastric însuși. CCK evocă o secreție bogată în enzime de la nivelul celulelor acinare din pancreas. *Sistemul nervos parasimpatic* (prin nervul vag) exercită un control semnificativ asupra secreției pancreatice. Secreția de secretină și CCK depinde de rolul permisiv al căilor vagale aferente și eferente. Acest lucru este valabil în mod particular pentru secreția enzimelor, unde secreția apei și a bicarbonatului sunt puternic influențate de efectele hormonale ale secretinei și, într-o mai mică măsură, de CCK. De asemenea, stimularea vagală afectează eliberarea peptidului intestinal vasoactiv (VIP), un agonist al secretinei.

Secreția exocrină pancreatică este influențată de neuropeptide inhibitoare ca somatostatina, polipeptidul pancreatic, peptidul YY, neuropeptidul Y, enkefalina, pancreastatina, peptidele legate de gena calcitoninei, glucagonul și galanina. Deși polipeptidul pancreatic și peptidul YY ar putea acționa în primă fază asupra nervilor din afara pancreasului, somatostatina acționează în mai multe locuri. Oxidul nitric (NO) este, de asemenea, un neurotransmițător important. Mecanismul de acțiune al acestor factori diverși nu se cunoaște în totalitate.

SECREȚIA APEI ȘI A ELECTROLIȚILOR

Bicarbonatul este ionul cu cea mai mare importanță în secreția pancreatică. Celulele ductale secretă bicarbonat predominant derivat din plasmă (93%) mai mult decât din metabolismul intracelular (7%). Bicarbonatul intră prin cotransportorul bicarbonatului de sodiu, producându-se o depolarizare cauzată de efluxul de clor prin reglatorul conductanței transmembranare a fibrozei chistice (CFTR). Secretina și VIP-ul, ambele crescând AMP ciclic intracelular, acționează asupra activării CFTR de la nivelul celulelor ductale promovând secreția. CCK, acționând ca un neuromodulator, potențează puternic efectele stimulatorii ale secretinei. Acetilcolina joacă de asemenea un rol important în secreția celulelor ductale. Bicarbonatul ajută la neutralizarea acidului gastric și creează pH-ul potrivit pentru activitatea enzimelor pancreatice și a sărurilor biliare.

SECREȚIA ENZIMELOR

Celula acinară este puternic compartimentată și este concentrată asupra secreției enzimelor pancreatice. Proteinele sintetizate de reticulul endoplasmatic rugos sunt procesate în aparatul Golgi și apoi trimise în locul potrivit, fie că este vorba despre granulele de zimogen, lizozomi sau alte compartimente celulare. Pancreasul secretă enzime amilolitice, lipolitice și proteolitice. *Enzimele amilolitice,* ca amilaza, hidrolizează amidonul transformându-l în oligozaharide și în dizaharide ca maltoza. *Enzimele lipolitice* includ lipaza,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

fosfolipaza A_2 și colesterol esteraza. Sărurile biliare inhibă lipaza singură, dar colipaza, un alt constituent al secreției pancreatice, se leagă de lipază și previne această inhibare. Sărurile biliare activează fosfolipaza A și colesterol esteraza. *Enzimele proteolitice* includ endopeptidazele (tripsina, chimotripsina), ce acționează asupra legăturilor peptidice interne dintre proteine și polipeptide, exopeptidazele (carboxipeptidazele, amonipeptidazele), ce acționează asupra terminațiilor libere carboxil- și amino- ale peptidelor, și elastaza. Enzimele proteolitice sunt secretate ca precursori inactivi și împachetate ca zimogene. Ribonucleazele (deoxiribonucleazele, ribonucleaze) sunt, de asemenea, secretate. *Enterokinaza*, o enzimă din mucoasa duodenală, clivează legătura lizină-izoleucină a tripsinogenului pentru a forma tripsina. Tripsina activează celelalte zimogene proteolitice și fosfolipaza A_2, proces ce are loc sub formă de cascadă. Toate enzimele pancreatice au un pH optim în intervalul alcalin. Sistemul nervos inițiază secreția enzimelor pancreatice. Stimularea neurologică este colinergică, implicând inervația extrinsecă prin nervul vag și inervația subiacentă prin nervii colinergici pancreatici. Neurotransmițătorii stimulatori sunt acetilcolina și peptidele eliberatoare de gastrină. Acești neurotransmițători activează sistemul mesager secundar calciu dependent, determinând eliberarea granulelor de zimogen. VIP este prezent în nervii intrapancreatici și potențează efectul acetilcolinei. În contrast cu alte specii, nu există receptori pentru CCK la nivelul celulelor acinare la oameni. CCK în concentrații fiziologice stimulează secreția pancreatică prin stimularea nervilor vagi și intrapancreatici aferenți.

AUTOPROTECȚIA PANCREASULUI

Autodigestia pancreasului este prevenită prin ambalarea proteazelor pancreatice în formă de precursori și prin sinteza inhibitorilor de protează (de exemplu, inhibitorul pancreatic de secreție al tripsinei [PSTI] sau SPINK1), ce poate lega și inactiva aproximativ 20% din activitatea tripsinei. Mesotripsina, chemotripsina c și enzima y pot de asemenea prelucra și inactiva tripsina. Acești inhibitori ai proteazei sunt găsiți în celulele acinare, în secrețiile pancreatice și în fracțiile α_1- și α_2-globulinelor din plasmă. În plus, concentrațiile mici de calciu din citosolul celulelor acinare în pancreasul normal promovează distrucția tripsinei activate spontan. Pierderea oricărui mecanism protector din cele de mai sus duce la activarea zimogenelor, autodigestie și la pancreatită acută.

RELAȚIA EXOCRIN-ENDOCRIN

Insulina pare să aibă un rol local în vederea secreției exocrine a secretinei și a CCK-ului, astfel că aceasta acționează într-un mod permisiv pentru acești doi hormoni.

AXUL ENTEROPANCREATIC ȘI FEEDBACK-UL INHIBIȚIEI

Secreția enzimelor pancreatice este controlată, cel puțin în parte, de un mecanism de feedback negativ indus de prezența unei serin proteaze active la nivelul duodenului. Pentru a demonstra acest lucru, perfuzia lumenului duodenal cu fenilalanină cauzează o creștere rapidă a CCK în plasmă și o creștere a secreției de chimotripsină și a altor enzime pancreatice. În orice caz, perfuzia simultană cu tripsină atenuează ambele răspunsuri. La polul opus, perfuzia lumenului duodenal cu inhibitori ai proteazei chiar duce la o hipersecreție a enzimelor. Probele disponibile susțin conceptul că duodenul conține o peptidă numită factorul de eliberare al CCK (*CCK-releasing factor* – CCK-RF) ce este implicat în stimularea eliberării CCK-ului. Se pare că serin protează inhibă secreția pancreatică prin inactivarea peptidului eliberator al CCK în lumenul intestinului subțire. Astfel, rezultatul integrativ al secreției bicarbonatului și a enzimelor depinde de un proces de feedback pentru bicarbonat și pentru enzimele pancreatice. Acidifierea duodenului eliberează secretina, ce stimulează căile vagale și alte căi nervoase pentru a activa celulele canalelor pancreatice, ce secretă bicarbonat. Acest bicarbonat neutralizează acidul duodenal și bucla de feedback este completă. Proteinele din alimente leagă proteazele, astfel ducând la o creștere a CCK-FR liber. CCK este eliberat în sânge în concentrații fiziologice, acționând în principal prin căile nervoase (vago–vagal). Acest lucru conduce la secreția enzimelor pancreatice mediate de acetilcolină. Proteazele continuă să fie secretate de pancreas până ce proteina din duoden este digerată. În acest punct, secreția proteazelor pancreatice este redusă la un nivel de bază, completându-se astfel acest pas în procesul de feedback.

PANCREATITA ACUTĂ

CONSIDERAȚII GENERALE

Boala inflamatorie pancreatică poate fi clasificată în: (1) pancreatită acută și (2) pancreatită cronică. Spectrul patologic al pancreatitei acute variază de la *pancreatită interstițială*, ceea ce în mod obișnuit este o disfuncție moderată și limitată, până la *pancreatită necrotică*, caz în care extinderea necrozei pancreatice poate fi corelată cu severitatea atacului și cu manifestările sale sistemice.

Incidența pancreatitei variază în diferite țări și depinde de cauză [de exemplu, alcool, calculi biliari, factori metabolici și medicamente (**Tabelul 48-1**)]. Incidența estimată în Statele Unite ale Americii este în creștere și în acest moment este estimată la 70 de internări/100 000 de persoane anual, astfel rezultând > 200 000 de cazuri noi de pancreatită acută pe an.

TABEL 48-1

CAUZE DE PANCREATITĂ ACUTĂ

Cauze comune
Litiază biliară (incluzând microlitiaza)
Alcoolul (alcoolism acut și cronic)
Hipertrigliceridemia
Colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP), în special după manometrie biliară
Traumatisme (în special cele abdominale directe)
Postoperator (după intervenții abdominale și neabdominale)
Medicamente (azatioprină, 6-mercaptopurină, sulfonamide, estrogeni, tetracicline, acid valproic, medicație anti-HIV)
Disfuncția sfincterului Oddi
Cauze neobișnuite
Cauze vasculare și vasculite (ischemie-hipoperfuzie după chirurgie cardiacă)
Disfuncții ale țesutului conjunctiv și purpura trombocitopenică trombotică (PTT)
Cancer de pancreas
Hipercalcemie
Diverticul periampular
Pancreas divizat
Pancreatită ereditară
Fibroză chistică
Insuficiență renală
Cauze rare
Infecții (oreion, virus coxsackie, citomegalovirus, echovirus, paraziți)
Cauze autoimune (de exemplu, sindromul Sjögren)
Cauze de luat în considerare la pacienții cu crize recurente de pancreatită acută fără o etiologie evidentă
Boală ocultă a arborelui biliar sau a canalelor pancreatice, în special microlitiază, nisip
Medicamente
Hipertrigliceridemie
Pancreas divizat
Cancer de pancreas
Disfuncția sfincterului Oddi
Fibroza chistică
Idiopatic

ETIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Există o multitudine de cauze pentru pancreatita acuta (Tabelul 48-1), dar mecanismele prin care aceste afecțiuni declanșează inflamația pancreatică nu au fost înțelese pe deplin. Litiaza biliară continuă să fie principala cauză a pancreatitei acute în cele mai multe studii (30-60%). Riscul apariției pancreatitei acute la pacienții cu cel puțin un calcul < 5 mm în diametru este de patru ori mai mare decât la pacienții cu calculi mai mari. Alcoolul este a doua cea mai des întâlnită cauză, responsabil de 15-30% dintre cazuri în Statele Unite ale Americii. Incidența pancreatitei la alcoolici este surprinzător de scăzută (5/100 000), indicând că, pe lângă cantitatea de alcool ingerată, alți factori necunoscuți influențează susceptibilitatea unei persoane de a avea leziuni pancreatice. Mecanismul leziunii nu este pe deplin cunoscut. Pancreatita acută apare la 5-20% dintre pacienți după colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP). În ciuda vastelor cercetări asupra prevenției medicale și endoscopice a pancreatitei post-ERCP, s-a observat o mică scădere a incidenței. Utilizarea în mod profilactic a stenturilor pentru canalele pancreatice, după pancreatograma retrogradă sau după sfincterotomia pancreatică, a arătat beneficii în reducerea pancreatitei, dar necesită evaluări viitoare. Factorii de risc pentru pancreatita post-ERCP includ sfincterotomia papilei mici, disfuncția sfincterului Oddi, antecedente de pancreatită post-ERCP, vârsta < 60 de ani, > 2 injectări cu substanță de contrast în canalul pancreatic și sesiunile de practică endoscopică. Hipertrigliceridemia este cauză de pancreatită acută în 1,3-3,8% dintre cazuri; nivelurile trigliceridelor serice sunt în mod obișnuit > 11,3 mmol/L (> 1 000 mg/dL). Cei mai mulți pacienți cu hipertrigliceridemie, după ce sunt examinați ulterior, arată dovezi ale unui dezechilibru subiacent în metabolismul lipidelor, probabil nelegat de pancreatită. Acești pacienți sunt predispuși să prezinte episoade recurente de pancreatită. Orice factor (de exemplu, medicamente sau alcool) ce cauzează o creștere abruptă a trigliceridelor serice la niveluri > 11 mmol/L (1 000 mg/dL) poate precipita apariția unui acces de pancreatită acută. În final, pacienții cu o deficiență în apolipoproteina CII au o incidență crescută a pancreatitei; apolipoproteina CII activează lipoprotein lipaza, importantă în scăderea chilomicronilor din circulația sangvină. Pacienții cu diabet zaharat ce au dezvoltat cetoacidoză și pacienții care iau anumite medicamente precum contraceptivele orale pot avea niveluri crescute de trigliceride. Aproximativ 2% din cazurile de pancreatită acută sunt legate de medicamente. Medicamentele cauzează pancreatită ori printr-o reacție de hipersensibilitate, ori prin generearea unor metaboliți toxici, cu toate că în anumite cazuri nu este clar care dintre aceste mecanisme este cauza (Tabelul 48-1).

Autodigestia este o teorie acceptată în prezent legată de patogeneză; conform acesteia, pancreatita apare când enzimele proteolitice (de exemplu, tripsinogen, chimotripsinogen, proelastaza și enzimele lipolitice ca fosfolipaza A_2) sunt activate mai degrabă în pancreas decât în lumenul intestinal. Se crede că activarea tripsinei este determinată de o serie de factori (de exemplu, endotoxinele, exotoxinele, infecțiile virale, ischemia, anoxia, calciul lizozomal și traumatismele directe). Enzimele proteolitice activate, în mod special tripsina, nu digeră doar țesutul pancreatic și peripancreatic, dar poate activa și alte enzime, ca elastaza și fosfolipaza A_2. De asemenea, poate să apară și activarea spontană a tripsinei.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ACTIVAREA ENZIMELOR PANCREATICE ÎN PATOGENEZA PANCREATITEI ACUTE

Câteva studii recente au sugerat că pancreatita este o afecțiune ce evoluează în trei stadii. Faza inițială este caracterizată de activarea intrapancreatică a enzimelor digestive și lezarea celulelor acinare. Activarea tripsinei pare să fie mediată de hidrolazele lizozomale, precum catepsina B, care sunt localizate împreună cu enzimele digestive în organitele intracelulare; în prezent, se consideră că lezarea celulelor acinare este dată de activarea tripsinei. Faza a doua implică activarea, chemoatracția și sechestrarea leucocitelor și a macrofagelor în pancreas, rezultând o reacție inflamatorie intrapancreatică sporită. S-a demonstrat că epuizarea neutrofilelor indusă de administrarea anterioară a unui ser antineutrofile reduce severitatea unei pancreatite induse experimental. Există dovezi care susțin teoria că sechestrarea neutrofilelor poate activa tripsinogenul. Astfel, activarea tripsinogenului din celulele acinare intrapancreatice poate fi un proces format din doi pași (de exemplu, o fază neutrofil-independentă precoce și o fază neutrofil-dependentă târzie). A treia fază a pancreatitei este cauzată de efectele enzimelor proteolitice activate și a citokinelor, eliberate de către pancreasul inflamat asupra organelor îndepărtate. Enzimele proteolitice activate, în mod special tripsina, nu doar digeră țesutul pancreatic și peripancreatic dar și activează alte enzime ca elastaza și fosfolipaza A_2. Enzimele active și citokinele digeră apoi membrana celulară și cauzează proteoliză, edem, hemoragie interstițială, afectare vasculară, necroză de coagulare, necroză grăsoasă și necroza celulelor parenchimatoase. Lezarea celulară și necroza duc la eliberarea bradikininelor, a substanțelor vasoactive și a histaminelor ce pot produce vasodilatație, creșterea permeabilității vasculare și edem cu efecte profunde asupra mai multor organe, cel mai afectat fiind plămânul. Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) și sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS), ca și insuficiența multiorganică pot să apară în urma efectelor locale și la distanță.

Se crede că există un număr de factori genetici care pot crește susceptibilitatea și/sau pot modifica severitatea leziunii pancreatice în pancreatita acută. Au fost identificate patru gene implicate: (1) mutații în gena care codifică tripsinogenul cationic (PRSS1m, R122Hm și N291), (2) inhibitorul pancreatic de secreție al tripsinei (SPINK1), (3) CFTR și (4) proteina de chemoatracție a monocitelor (MCP-1). Date experimentale și clinice arată că MCP-1 poate fi un mediator important al inflamației la începutul procesului patologic al pancreatitei acute, un determinant al severității răspunsului inflamator și un promotor al insuficienței de organ.

ABORDAREA PACIENTULUI Durerea abdominală

Durerea abdominală este simptomul major al pancreatitei acute. Durerea poate varia de la un disconfort moderat și tolerabil la o suferință mai des întâlnită ce poate fi severă, constantă și care afectează calitatea vieții. În mod tipic, durerea, ce are un caracter stabil și persistent, este localizată în regiunea epigastrică și periombilicală și adeseori radiază în spate și toracele anterior, flancuri și abdomenul inferior. Durerea este frecvent mai intensă în clinostatism și pacienții pot obține o diminuare a durerii stând cu trunchiul aplecat și cu genunchii strânși. Amețeala, vărsăturile și distensia abdominală din cauza hipomotilității gastrice și intestinale și peritonita chimică sunt, de asemenea, simptome frecvente.

Examinarea fizică dezvăluie un pacient suferind și anxios. Febra scăzută, tahicardia și hipotensiunea sunt destul de frecvente. Șocul nu este obișnuit și poate duce la (1) hipovolemie – secundară exsudației proteinelor sângelui și plasmei în spațiul retroperitoneal – și o „arsură retroperitoneală" din cauza enzimelor proteolitice activate, (2) sinteza crescută și eliberarea kininelor, ce produce vasodilatație și creșterea permeabilității vasculare, și (3) efecte sistemice ale enzimelor proteolitice și lipolitice eliberate în circulație. Icterul apare frecvent, cauzat de edemul capului pancreasului prin compresia părții intrapancreatice a căii biliare comune. Pot să apară noduli eritematoși la nivelul pielii din cauza necrozei grăsimii subcutanate. Dintre pacienți, 10-20% prezintă semne pulmonare, ca raluri bazale, atelectazie și revărsate pleurale, cel mai des situate în partea stângă. Sensibilitatea abdominală și rigiditatea musculară sunt prezente într-un grad variabil, dar, comparate cu durerea intensă, aceste semne pot fi neimpresionante. Zgomotele abdominale sunt de obicei diminuate sau absente. Un pancreas mărit cu necroză închistată sau cu un pseudochist poate fi palpabil în zona epigastrică, situație întâlnită mai târziu în evoluția bolii (la 4-6 săptămâni). O coloratie albăstruie în jurul ombilicului (semnul Cullen) poate să apară evidențiind existența hemoperitoneului, iar o coloratie albastră-roșie-mov sau verde-maro pe flancuri (semnul Turner) ilustrează catabolismul hemoglobinei de la nivelul pielii. Ultimele două semne, rar întâlnite, indică prezența unei pancreatite necrotizante severe.

TESTE DE LABORATOR

Diagnosticul pancreatitei acute este de obicei stabilit prin detectarea unui nivel crescut al amilazei și al lipazei serice. Valori de trei ori mai mari (sau mai mult) decât limita superioară a normalului stabilesc diagnosticul dacă sunt excluse perforația intestinală, ischemia și infarctul.

TABEL 48-2

PANCREATITA ACUTĂ SEVERĂ

Factorii de risc pentru severitate

- Vârsta > 60 de ani
- Obezitate, IMC > 30
- Comorbidități

Markeri de severitate în primele 24 de ore

- SIRS (temperatură > 38° sau < 36°C [>100,4° sau 96,8°F], puls > 90, tahipnee > 24, ↑ WBC > 12 000)
- Hemoconcentrație (Hct > 44%)
- BISAP
  - (B) Ureea din sânge (BUN) > 22 mg%
- Status mental alterat
- (S) SIRS: 2/4 prezent
- Vârsta > 60 de ani
- (P) Revărsate pleurale
- Insuficiență de organ
  - Cardiovascular: presiune sistolică < 90 mmHg, frecvența cardiacă > 130
  - Pulmonar: PaO_2 < 60 mmHg
  - Creatinina serică > 2,0 mg

Marker de severitate în timpul spitalizării

- Insuficiență de organ persistent
- Necroză pancreatică
- Infecție nosocomială

Abrevieri: BISAP (indicele de severitate în pacreatita acută).

În orice caz, nu pare să existe o corelație clară între severitatea pancreatitei și nivelul crescut al lipazei și al amilazei serice. După 3-7 zile, chiar cu dovezi ale unei pancreatite prezente, valorile totale ale amilazei serice tind să scadă la normal. Cu toate acestea, nivelurile izoamilazei și ale lipazei pancreatice pot să rămână crescute pentru 7-14 zile. De reamintit că valori crescute ale amilazei serice și urinre pot să apară și în alte afecțiuni (vezi Cap. 47, Tabelul 47-2). Important, pacienții cu *acidoză* (pH arterial ≤ 7,32) pot avea creșteri false ale amilazei serice. Într-un studiu, 12 din 33 de pacienți cu acidoză au avut valori crescute ale amilazei serice, dar doar un pacient a avut valori crescute ale lipazei; la 9 pacienți, izoamilaza serică predominantă a fost amilaza salivară. Acest lucru explică de ce pacienții cu cetoacidoză diabetică pot să aibă creșteri marcate ale amilazei serice fără alte dovezi ale existenței pancreatitei acute. Activitatea lipazei serice crește în paralel cu activitatea amilazei. O creștere de trei ori mai mare a lipazei serice este suficientă pentru diagnosticul pancreatitei acute; aceste teste sunt necesare pentru pacienții cu hiperamilazemie nepancreatică (vezi Cap. 47, Tabelul 47-2).

Leucocitoza (15 000-20 000 leucotite/μL) apare frecvent. Pacienții cu o afectare mai severă prezintă hemoconcentrație cu valori ale hematocritului > 44% și/sau azotemie cu un nivel al ureei din sânge (BUN) > 22 mg/dL din cauza pierderii de plasmă în spațiul retroperitoneal și în cavitatea peritoneală. Hemoconcentrația poate fi semnalul unei afecțiuni mai severe (de exemplu, necroză pancreatică), în timp ce azotemia este un risc important pentru mortalitate. *Hiperglicemia* este des întâlnită și este cauzată de factori multipli, incluzând eliberarea scăzută a insulinei, eliberarea crescută a glucagonului și o producție crescută a glucocorticoizilor și a catecolaminelor suprarenale. *Hipocalcemia* apare la aproximativ 25% dintre pacienți și patogeneza ei este incomplet înțeleasă. Deși studiile recente sugerează că răspunsul glandei paratiroide la scăderea calciului seric este alterat, observațiile ulterioare au eșuat în confirmarea acestei ipoteze. Saponificarea intraperitoneală a calciului de către acizii grași în ariile cu necroză a grăsimii apare ocazional, cu cantități mari (până la 6,0 g) dizolvate sau suspendate în lichidul de ascită. Această „formare a săpunului" poate fi semnificativă la pacienții cu pancreatită, hipocalcemie moderată și ascită minimă sau fără existența evidentă a ascitei. *Hiperbilirubinemia* [bilirubina serică > 68 μmol/L (> 4,0 mg/dL)] apare la circa 10% dintre pacienți. Cu toate acestea, icterul este tranzitor și nivelurile bilirubinei serice scad la normal în patru până la șapte zile. Nivelurile fosfatazei alcaline serice și ale aspartat aminotransferazei sunt de asemenea crescute tranzitor, sunt direct proporționale cu valorile bilirubinei serice și pot să sublinieze existența unei afecțiuni coexistente ale vezicii biliare. Nivelurile marcat crescute ale dehidrogenazei lactice serice [> 8,5 μmol/L (> 500 U/dL)] sugerează un prognostic prost. *Hipertrigliceridemia* apare la 5-10% dintre pacienți și nivelurile amilazei serice la aceste persoane sunt de obicei în mod fals normale (Cap. 47). Aproximativ 5-10% dintre pacienți au *hipoxemie* (PO_2 arterial ≤ 60 mmHg), ceea ce poate vesti începutul unui ARDS. În final, electrocardiograma este ocazional anormală în pancreatita acută cu segment ST și cu undă T anormale, simulând ischemia miocardică.

Un CT poate confirma suspiciunea clinică de pancreatită acută chiar și în cazul în care nu există o creștere de trei ori mai mare a nivelurilor amilazei și ale lipazei serice. Important, CT-ul poate fi de ajutor în a arăta severitatea pancreatitei acute și a riscului de morbiditate și mortalitate și în avaluarea complicațiilor pancreatitei acute (Tabelul 48-3). Cu toate acesta, un CT efectuat în primele zile de la apariția primelor simptome poate subestima nivelul de extindere al leziunii pancreatice. Ceea ce poate să apară ca o pancreatită intestinală la un CT inițial, poate să evolueze spre pancreatită necrotică la un CT efectuat la 3-5 zile (Fig. 48-1). Ecografia este de ajutor în pancreatita acută pentru a evalua vezica biliară, dacă este suspectată litiaza biliară. Examinările radiologice ce pot fi de ajutor în diagnosticarea pancreatitei acute sunt discutate în Cap. 47, sunt enumerate în Tabelul 47-1 și descrise în Fig. 48-1 – 48-3.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 48-3

CARACTERISTICI ALE CT-ULUI ȘI STADIALIZAREA PANCREATITEI ACUTE (INDEXUL DE SEVERITATE AL CT-ULUI (ISCT))

STADIU	CARACTERISTICI	SCOR
A	Pancreas normal: dimensiuni normale, margini clare, contur neted, captare omogenă a substanței de contrast, grăsime peripancreatică retroperitoneală fără captare	0
B	Mărire locală sau difuză a pancreasului, conturul poate fi neregulat, captarea poate fi neomogenă, dar nu există inflamație peripancreatică	1
C	Inflamație peripancreatică cu anomalii pancreatice intrinseci	2
D	Colecții fluidice intra- sau extrapancreatice	3
E	Două sau mai multe colecții mari sau aer în pancreas sau retroperitoneu	4

Scorul de necroză bazat pe CT cu substanță de contrast

Necroză, %	Scor
0	0
<33	2
33-50	4
≥50	6

Notă: indexul de severitate al CT este egal cu scorul nemodificat al CT plus scorul de necroză = 10; ≥ 6 = stadiu sever.
Sursă: Modificat după E.J. Balthazar et al: *Radiology* 1990; 174:331.

DIAGNOSTIC

Orice durere acută severă abdominală sau posterioară ar trebui să sugereze posibilitatea existenței unei pancreatite acute. Diagnosticul este în mod obișnuit susținut când un pacient cu o posibilă predispoziție către pancreatită se prezintă cu durere abdominală severă și constantă, frecvent asociată cu greață, vărsături, febră, tahicardie și semne anormale la examinarea abdomenului. Datele de laborator pot să arate leucocitoză, hipocalcemie și hiperglicemie. Pentru diagnosticul pancreatitei acute sunt necesare două dintre următoarele: durere abdominală tipică, creșterea de cel puțin trei ori a amilazei serice și/sau a lipazei serice, și/sau imagistică abdominală ce confirmă afectarea pancreatică. Deși nu se recomandă pentru diagnostic, markerii de severitate includ hemoconcentrația (hematocrit > 44%), azotemia (BUN > 22 mg/dL) și semne ale insuficienței de organ (Tabelul 48-2).

Diagnosticul diferențial ar trebui să includă următoarele afecțiuni: (1) perforație de organ, în mod special ulcerul peptic, (2) colecistită acută și colică biliară, (3) obstrucție intestinală acută, (4) ocluzie vasculară mezenterică, (5) colică renală, (6) infarct miocardic, (7) anevrism disecant de aortă, (8) boli ale țesutului conjunctiv cu vasculită, (9) pneumonie și (10) cetoacidoză diabetică. Un ulcer duodenal penetrant poate fi diagnosticat prin examene imagistice sau endoscopice. Un ulcer duodenal perforat este diagnosticat rapid prin evidențierea aerului intraperitoneal prin imagistică abdominală. Poate fi dificil de diferențiat o colecisitită acută de

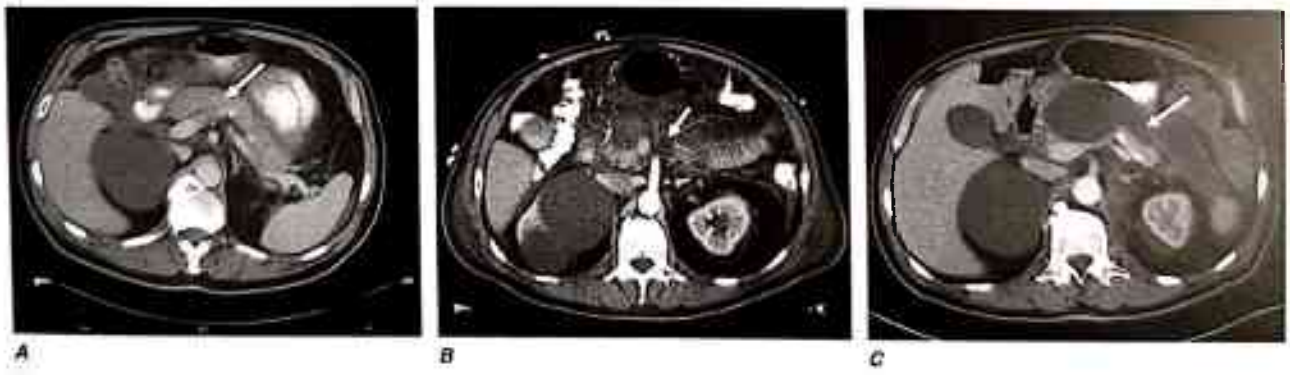


FIGURA 48-1

Pancreatită acută: evoluție la CT. ***A.*** CT abdominal cu substanță de contrast, efectuat la internarea unui pacient cu parametri clinici și biochimici sugestivi pentru pancreatită acută. Se observă captarea anormală a parenchimului pancreatic (*săgeată*), sugestivă pentru pancreatita interstițială. ***B.*** CT abdominal cu substanță de contrast efectuat la același pacient 6 zile mai târziu pentru febră persistentă și sindrom de răspuns inflamator sistemic. Pancreasul prezintă regiuni semnificative necaptante ce arată dezvoltarea necrozei, în special la nivelul regiunii capului și al corpului (*săgeată*). A se reține că un CT timpuriu în primele 48 de ore de spitalizare poate subestima sau poate rata necroza. **C.** CT abdominal cu substanță de constrast efectuat la același pacient 2 luni mai târziu, după episodul inițial de pancreatită acută. CT-ul arată semne de colecție lichidiană asociată cu necroză pancreatică închistată (*săgeată*). (Prin amabilitatea dr. K. J. Mortele, Brigham and Women's Hospital; cu permisiune.)

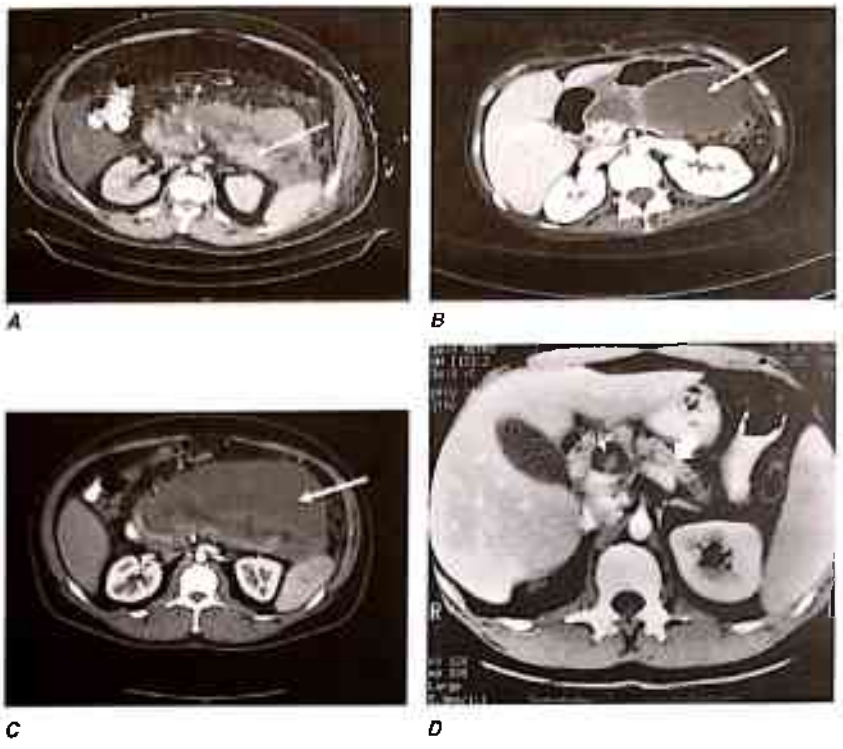


FIGURA 48-2

A. Pancreatită acută necrotică: scanare CT. CT cu substanță de contrast arată pancreatită acută cu necroză. *Săgeata* arată captarea parțială a corpului/cozii pancreasului înconjurat de lichid cu scăderea captării la nivelul gâtului/corpului pancreasului. ***B.*** Colecție lichidiană acută: scanare CT. CT cu substanță de constrast arată colecție lichidiană în retroperitoneu (*săgeată*) cu compresia stomacului plin cu aer, din cauza pancreasului, la un pacient cu pancreatită necrotică acută indusă de asparaginază. ***C.*** Necroză pancreatică închistată: scanare CT. CT-ul arată necroză închistată marcată a pancreasului și a regiunii peripancreatice (*săgeată*) la un pacient cu pancreatită necrotică. Addendum: În ultimii ani, ambele descoperiri la CT (Fig. 48-2*B* și 48-2*C*) ar fi fost interpretate în mod greșit ca pseudochisturi. ***D.*** CT spiral ce arată un pseudochist (*săgeată mică*) cu un pseudoanevrism (*zona deschisă la culoare în pseudochist*). A se observa canalul pancreatic principal (*săgeata mare*), chiar dacă este dilatat la minimum de ERCP. (A, B, C, prin amabilitatea dr. K. J. Mortele, Brigham and Women's Hospital; D, prin amabilitatea dr. P. R. Ros, Brigham and Women's Hospital; cu permisiune.)

FIGURA 48-3

A.* Fistulă pancreaticopleurală: scurgere a canalului pancreatic la ERCP.** Scurgerea canalului pancreatic diagnosticată (*săgeată*) prin pancreatogramă retrogradă la un pacient cu exacerbare acută a pancreatitei acute sau cronice indusă de alcool. ***B. Fistulă pancreaticopleurală: scanare CT. CT cu substanță de contrast (vedere coronală), cu *săgeți* ce arată traiectul fistulei, de la canalul pancreatic formându-se fistula pancreatică pleurală. ***C.*** Fistulă pancreaticopleurală: radiografie de torace. Efuziuni pleurale mari la nivelul hemitoracelui stâng din cauza unui canal pancreatic întrerupt. Analiza lichidului pleural arată concentrații ridicate de amilază. (Prin amabilitatea dr. K. J. Mortele, Brigham and Women's Hospital; cu permisiune.)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

o pancreatită acută, din cauză că în ambele afecțiuni se pot găsi niveluri crescute ale amilazei serice.

Durerea cu origine la nivelul tractului biliar este situată mai mult în partea dreaptă sau epigastric și mai rar periombilical și poate fi mai severă; ileusul este de obicei absent. Ecografia este de ajutor în stabilirea diagnosticului de colelitiază și colecistită. Obstrucția intestinală din cauza factorilor mecanici poate fi diferențiată de pancreatită prin istoricul durerii care are o evoluție fluctuantă de la moderată la severă și invers, prin examenul clinic al abdomenului și prin CT abdominal ce arată modificări caracteristice ale obstrucției mecanice. Ocluzia vasculară mezenterică acută este în mod obișnuit suspectată la pacienții vârstnici cu afecțiuni mentale, cu leucocitoză crescută rapid, distensie abdominală și diaree cu sânge, confirmată la CT sau angiografie RMN. Lupusul eritematos sistemic și poliarterita nodoasă pot fi confundate cu pancreatita, din cauză că pancreatita poate fi o complicație a acestor boli. Cetoacidoza diabetică este însoțită de durere abdominală și niveluri ridicate ale amilazei totale serice, mimând astfel îndeaproape pancreatita acută. Cu toate acestea, nivelul lipazei serice nu este ridicat în cetoacidoza diabetică.

EVOLUȚIA BOLII ȘI COMPLICAȚII

Evaluarea inițială a severității pancreatitei acute este importantă pentru triajul și managementul pacienților. Baza clasificării, a severității și a complicațiilor pancreatitei acute a fost inițial stabilită la Simpozionul Internațional organizat la Atlanta în 1992. Deși definițiile au fost obiectul unor evaluări importante în ultimii ani, limbajul comun încă este folosit în managementul clinic și cercetare în pancreatita acută. Criteriile de severitate în pancreatita acută au fost definite prin insuficiența a cel puțin unui organ sistemic (definit printr-o presiune sistolică < 90 mmHg, $PaO_2 \leq 60$ mmHg, creatinina > 2,0 mg/dL după rehidratare și sângerare gastrointestinală > 500 mL/24 de ore) și prezența unei complicații locale ca necroza, pseudochistul și abcesul.

Predictorii timpurii ai severității după 48 de ore includ ≥ 3 semne Ranson și scorul APACHE II ≥ 8. Indicii tradiționali ai severității ca APACHE II și criteriile Ranson nu au fost de folos în clinică de vreme ce sunt greu de utilizat, necesită colectarea multor date clinice și de laborator și nu au valori predictive pozitive și negative acceptabile pentru severitatea pancreatitei acute. Un scor simplificat pentru predicția timpurie a mortalității a fost dezvoltat recent folosindu-se o cohortă de pacienți cu pancreatită acută. Acest scor, numit Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP), include cinci parametri clinici și de laborator obținuți în primele 24 de ore de spitalizare: (Tabelul 48-2) (*B*UN > 25, status mental alterat [*I*mpaired], *S*IRS, vârsta [*A*ge] > 60 de ani, revărsat *p*leural la radiografie). Prezența a trei sau mai mulți factori a fost asociată cu un risc crescut substanțial de deces intraspitalicesc la pacienții cu pancreatită acută.

În afară de indicii de severitate, sunt și alți factori care pot fi folosiți pentru a evalua severitatea în pancreatita acută. Ei sunt împărțiți cel mai bine în factori de risc ai severității și markeri ai severității în primele 24 de ore de la internare și în timpul internării. Factorii de risc ai pancreatitei acute la internare includ vârstă înaintată (> 60 de ani), obezitate (IMC ≥ 30) și comorbidități asociate. Sunt dovezi care susțin ca facori de risc ai severității alcoolul și existența unui episod inițial. La internare și în timpul primelor 24 de ore, markerii de severitate în pancreatita acută includ scorurile BISAP și APACHE II, SIRS, azotemia, hemoconcentrația și insuficiența de organ. În timpul internării, markerii de severitate includ insuficiența de organ persistentă, ce durează mai mult de 48 de ore, și necroza pancreatică.

Evoluția pancreatitei acute are două faze. În prima fază, ce durează 1-2 săptămâni, severitatea este definită mai mult de parametrii clinici decât de descoperirile morfologice. Cel mai important parametru clinic este persistența insuficienței de organ (ce durează mai mult de 48 de ore), cauza cea mai frecventă de deces. Severitatea în faza a doua este definită de parametrii clinici și de descoperirile morfologice. Parametrul clinic important, ca și în prima fază, este persistența insuficienței de organ. Criteriul morfologic de cel mai mare interes este dezvoltarea pancreatitei necrotice, în special când prelungește spitalizarea și/sau necesită intervenție rapidă prin intervenție chirurgicală, endoscopie sau tratament percutanat sau necesită măsuri suportive ca dializă renală, suport respirator sau nevoia unei sonde nazogastrice.

Importanța recunoașterii pancreatitei acute interstițiale vs. necrotice a dus la dezvoltarea unui index al severității folosind CT-ul (Tabelul 48-3) ca o măsurare adițională a severității ce este cel mai bine evaluată la 3-5 zile de la internare deoarece nu se poate diferenția pancreatita interstițială de cea necrotică la CT-ul cu substanță de contrast făcut la internare. Diagnosticarea folosind CT a complicațiilor locale, în special a necrozei, este importantă deoarece pacienții cu necroză infectată și sterilă au cel mai mare risc de mortalitate (Fig. 48-1, 48-2). Mediana prevalenței insuficienței de organ este 54% în pancreatita necrotică. Prevalența insuficienței de organ este probabil ușor crescută în necroza infectată vs. sterilă. Cu o singură insuficiență de organ, mortalitatea este de 3-10%, dar crește la 47% când există insuficiență multiplă de organ. Aceste date sunt de folos pentru a sublinia că un pacient cu necroză pancreatică și insuficiență multiplă de organ are risc crescut de deces.

Cu toate acestea, trebuie subliniat că pancreatita necrotică este mai rară (10% dintre pacienții cu pancreatită acută) și cei mai mulți pacienți au pancreatită interstițială, ceea ce se asociază cu insuficiență de organ în 10% și deces în 3% din cazuri. Această aproximare se traduce prin cifre de mortalitate absolut asemănătoare în populațiile cu pancreatită necrozantă și interstițială întrucât boala interstițială este mult mai prevalentă.

Pancreatita acută moderată

Majoritatea pacienților cu pancreatită acută moderată și nicio insuficiență de organ sau doar insuficiență de organ tranzitorie vor răspunde la măsuri suportive simple ce formează esențialul în tratamentul pancreatitei acute: repaus intestinal, hidratare intravenoasă cu cristaloizi și analgezice. Alimentația poate fi reluată odată ce pacientul nu mai are durere în absența analgeticelor parenterale, nu are greață sau vărsături, are zgomote intestinale normale și îi este foame. De obicei, prima masă se recomandă a fi lichidă, dar o dietă solidă cu grăsimi puține reprezintă o alegere rezonabilă în perioada de recuperare, după o pancreatită acută. Pacienții cu pancreatită cauzată de litiază au un risc crescut de recurență. De aceea, în perioada de recuperare de după o pancreatită moderată, se recomandă efectuarea unei colecistectomii laparoscopice în timpul aceleiași internări. O alternativă pentru pacienții cărora nu li se recomandă operația este sfincterotomia biliară endoscopică.

Pancreatita acută severă (Vezi Fig. 48-1, 48-2)

Pacienții cu markeri predictivi ai severității la internare, ca obezitatea sau hemoconcentrația, sunt de asemenea tratați prin măsurile suportive subliniate mai devreme. Este recomandată administrarea unei cantități mari de lichide. Măsurarea hematocritului și a BUN la fiecare 12 ore este recomandată pentru a asigura o administrare suficientă de lichide. O scădere a hematocritului și a BUN în primele 12-48 de ore demonstrează că se administrează suficiente lichide. Dacă hematocritul rămâne ridicat sau crește în continuare (în special în rândul celor care au avut un hematocrit la internare > 44), administrarea lichidelor este inadecvată.

Pacienții cu insuficiență de organ persistentă ce nu răspund la administrarea fluidelor (pentru a contracara hipotensiunea și creatinina serică crescută) și/sau a oxigenului nazal pentru a corecta hipoxemia, la fel și pacienții cu dispnee, ce poate fi primul simptom al unei insuficiențe respiratorii, ar trebui transferați către secția de terapie intensivă pentru hidratare agresivă și o monitorizare strictă în cazul în care sunt necesare intubația cu ventilație mecanică, hemodializa și susținerea presiunii arteriale.

TRATAMENT Pancreatita acută

La cei mai mulți pacienți (85-90%) cu pancreatită acută, boala este autolimitată și se calmează spontan, în mod obișnuit la 3-7 zile de la începerea tratamentului. Măsurile convenționale includ: (1) analgezice pentru durere, (2) fluide i.v. și coloizi pentru a menține volumul intravascular normal și (3) fără alimentație orală.

Odată ce este clar că un pacient nu va putea tolera alimentația orală (ce poate fi determinată în primele 48-72 de ore), nutriția enterală ar trebui să fie luată în considerare [mai degrabă decât nutriția parenterală totală (NPT)], menținând integritatea barierei intestinale; astfel; se previne translocația bacteriană, costă mai puțin și are mai puține complicații decât TPN. Calea prin care alimentarea enterală este administrată este dezbătută. Calea nazogastrică este mai simplu de montat și poate fi la fel de sigură ca nutriția enterală nazojejunală. Cu toate acestea, nutriția enterală ce ocolește stomacul și duodenul stimulează secreția pancreatică mai puțin și acest lucru susține utilizarea căii nazojejunale. Nu a fost demonstrat dacă vreuna dintre căi este mai bună privind morbiditatea și mortalitatea. Când pacienții cu pancreatită necrotică încep ingerarea hranei, trebuie luată în considerare suplimentarea cu enzime pancreatice și inhibitori de pompă de protoni pentru a ajuta digerarea grăsimilor și pentru a reduce aciditatea gastrică.

ROLUL ANTIBIOTICELOR În momentul de față, profilaxia antibiotică nu are un rol în pancreatita interstițială și în cea necrotică. Chiar dacă unele studii au sugerat un rol al profilaxiei antibiotice la pacienții cu pancreatită necrotică, două studii recente dublu orb, randomizate nu au demonstrat o scădere a infectării pancreatice prin utilizarea profilaxiei antibiotice. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că rata totală a necrozei infectate a fost în scădere în ultimii 10-15 ani și acum se găsește la 20% dintre pacienții cu pancreatită necrotică. Este rezonabil să administrezi antibiotice la un pacient care pare septic în timp ce se așteaptă rezultatele culturii. Când cultura este negativă, antibioticele ar trebui oprite pentru a minimiza riscul apariției unei infecții fungice.

Aspirația percutanată a necrozei infectate, urmată de o colorație Gram și cultură, nu ar trebui efectuată decât după cel puțin 7-10 zile de la stabilirea diagnosticului de pancreatită necrotică și doar dacă există semne de posibilă infecție pancreatică cum ar fi leucocitoză persistentă, febră sau insuficiență de organ. Odată ce diagnosticul de necroză infectată este stabilit, trebuie administrate antibiotice potrivite și trebuie efectuată debridarea chirurgicală. Există alternative minim invazive precum tehnici endoscopice, percutanate și retroperitoneale pentru necrosectomie. Cu toate acestea, nu există studii randomizate care să susțină utilizarea unei metode în favoarea alteia în ceea ce privește mortalitatea. Pentru pacienții cu necroză sterilă, managementul medical este de obicei menținut pentru o perioadă nedeterminată în afară de cazul în care pacienții dezvoltă complicații severe ca sindromul de compartiment, perforația intestinală, pseudoanevrism ce nu răspunde la embolizare sau incapacitatea de a relua alimentația orală după 4-6 săptămâni de tratament (Fig. 48-2).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Există câteva roluri definite clar ale ERCP în pancreatita acută. ERCP în urgență (în primele 24 de ore) este indicată pacienților care au pancreatită biliară acută severă cu insuficiență de organ și/sau colangită. ERCP de elecție cu sfincterotomie poate fi considerată la pacienții cu obstrucție biliară persistentă sau incipientă, pentru cei considerați a fi candidați slabi pentru colecistectomie și pentru cei cu suspiciune de litiază a căii biliare după colecistectomie. ERCP cu plasare de stent este de asemenea indicată pentru întreruperea canalului pancreatic ce apare ca parte a procesului inflamator și determină colecții lichidiene peripancreatice (Fig. 48-3*A*).

Câteva medicamente au fost evaluate prin studii controlate prospective și s-a observat că sunt ineficiente în tratarea pancreatitei acute. Lista, cătuși de puțin completă, include glucagonul, blocanții H_2, inhibitorii proteazei ca aprotinina, glucocorticoizii, calcitonina, antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și lexipafant, un inhibitor al factorului de activare a trombocitelor. O metaanaliză recentă asupra efectelor somatostatinei, ale octreotidului și ale antiproteazei gabexate mesylate în tratamentul pancreatitei acute sugerează (1) o rată redusă a mortalității, dar nicio schimbare a complicațiilor cu octreotid și (2) niciun efect asupra ratei mortalității, dar scăderea afectării pancreatice cu gabexate.

Un CT cu substanță de contrast (CTSC) în dinamică la 3-5 zile după internare oferă informații valoroase asupra severității și prognosticului pancreatitei acute (Fig. 48-1). În particular, CTSC permite estimarea prezenței și extinderii necrozei pancreatice. Studiile recente sugerează că probabilitatea unei pancreatite prelungite sau a unor complicații serioase este neînsemnată când indexul de severitate al CT-ului este 1 sau 2 și scăzută când scorul este 3-6. Cu toate acestea, pacienții cu scoruri de 7-10 au o rată de morbiditate de 92% și o rată de mortalitate de 17% (Tabelul 48-3). Câteva studii retrospective au scos în evidență faptul că utilizarea substanței de constrast i.v. în stadiile timpurii ale bolii poate să intensifice necroza pancreatică. Cu toate acestea, cum studii prospective pe oameni nu sunt disponibile, se recomandă efectuarea unui CTSC doar după administrarea unei mari cantități de lichide.

Creșterea amilazei/lipazei serice sau persistența modificărilor inflamatorii la CT nu trebuie să descurajeze alimentația unui pacient asimptomatic înfometat. În această privință, persistența modificărilor inflamatorii la CT sau persistența amilazei/lipazei crescute se poate să rămână nemodificate săptămâni sau luni. Pacientul cu pancreatită necrotică severă persistentă necesită administrarea de lichide în cantitate crescută și o atenție sporită asupra complicațiilor precum colapsul cardiovascular, insuficiența respiratorie și infecția pancreatică. Un indicator bun pentru formele severe/complicate ale pancreatitei acute este persistența SIRS sitemic mai mult de 48 de ore. SIRS a fost definit în 1992 în cadrul unei conferințe comune a American College of Chest Physicians și Society of Critical Care Medicine ca un sindrom clinic standardizat ce indică prezența unei inflamații sistemice indiferent de etiologie. Câteva studii au legat persistența SIRS de un risc crecut al insuficienței de organ și cu deces în pancreatita acută. Complicațiile pancreatitei acute ar trebui gestionate folosind o combinație de mijloace radiologice și chirurgicale (discutate mai târziu). Cu toate că necroza sterilă este tratată de cele mai multe ori conservator, debridarea pancreatică chirurgicală (necrosectomie) ar trebui luată în considerare în tratamentul definitiv al necrozei infectate. Astfel de decizii sunt influențate de răspunsul la tratamentul cu antibiotice. Pot fi necesare intervenții chirurgicale multiple. Un studiu recent a comparat abordarea superioară, de exemplu, drenajul transgastric percutanat sau endoscopic cu necrosectomia deschisă în pancreatita necrotică. O treime dintre pacienții ce au fost tratați prin abordarea superioară nu au avut nevoie de o operație abdominală majoră. Alimentația enterală cu o sondă nazojejunală a avut mai puține complicații inefcțioase decât nutriția parenterală totală (NPT) și este metoda preferată pentru asigurarea nutriției. Pe lângă asigurarea nutriției, alimentația enterală ajută la menținerea integrității tractului intestinal în timpul pancreatitei acute severe.

Pacienții cu pancreatită severă cauzată de litiază, complicată cu colangită, pot să-și îmbunătățească starea rapid dacă se efectuează o papilotomie în primele 36-72 de ore de la atac. Studiile arată că doar pacienții cu pancreatită cauzată de litiază care se află în stadiul foarte sever au indicație de ERCP în urgență. În final, tratamentul pacienților cu pancreatită asociată cu hipertrigliceridemie include (1) scăderea în greutate până la greutatea ideală, (2) o dietă limitată în lipide, (3) sport, (4) evitarea alcoolului și a medicamentelor ce pot crește trigliceridele serice (de exemplu, estrogeni, vitamina A, tiazide și propanolol) și (5) controlul diabetului.

Pancreatita recurentă

Aproximativ 25% dintre pacienți care au avut un episod de pancreatită acută vor mai avea o criză. Cei mai întâlniți factori etiologici sunt alcoolul și colelitiaza. La pacienții cu pancreatită recurentă fără o cauză evidentă, diagnosticul diferențial îl constituie boala ocultă de căi biliare precum microlitiaza, hipertrigliceridemia, medicamentele, cancerul de pancreas, disfuncția sfincterului Oddi, pancreas divizat și fibroza chisitică (Tabel 48-1). Dintre 31 de pacienți diagnosticați inițial cu pancreatită acută idiopatică sau recurentă, 23 au avut boală litiazică ocultă. Cu toate acestea, aproximativ

două treimi dintre pacienții cu pancreatită acută recurentă fără o cauză evidentă au avut de fapt boală litiazică ocultă cauzată de microlitiază. Defectele genetice ca în pancreatita ereditară pot determina pancreatită recurentă. Alte boli ale tractului biliar și ale căilor pancreatice ce pot cauza pancreatită acută includ coledococel, tumori ampulare, pancreas divizat, litiază la nivelul căilor pancreatice, stricturi și tumori. Aproximativ 2-4% dintre pacienții cu carcinom pancreatic se prezintă cu pancreatită acută.

NECROZA PANCREATICĂ INFECTATĂ ȘI PSEUDOCHISTUL

Necroza pancreatică nu se suprainfectează decât după 7-10 zile de la apariția pancreatitei acute. Aproximativ jumătate din cazurile de necroză infectată pot fi diagnosticate între a 7-a și a 21-a zi, celelalte cazuri după 21 de zile. Diagnosticul pancreatitei infectate poate fi pus prin aspirația cu ac ghidată prin CT urmată de o colorație Gram și o cultură. Germenii sunt cel mai adesea bacterii gram negative cu origine intestinală. Semnele clinice ce ar trebui să alerteze medicul în privința posibilității existenței necrozei infectate sunt febra, leucocitoza și insuficiența de organ la un pacient cu pancreatită necrotică. Câteva studii sugerează că, dintre pacienții care au necroză pancreatică, mai mult de 50% sunt mai predispuși să aibă necroză pancreatică infectată față de cei care au necroză pancreatică mai puțină. Variantele de tratament în necroza pancreatică infectată includ debridare chirurgicală, debridare endoscopică, dacă necroza pancreatică a fost separată și a format necroză închistată ce afectează peretele posterior al stomacului, și, ocazional, drenaj radiologic prin cateter cu irigare, cu efortul de a elimina cel puțin o parte din țesutului semisolid infectat și a materialului lichid infectat. Calea radiologică este de elecție pentru a trata un pacient care este prea bolnav pentru a rezista unei debridări chirurgicale.

Necroza închistată

În pancreatita necrotică, există invariabil un răspuns inflamator intens ce implică grăsimea din jurul pancreasului. Acest proces inflamator duce de obicei la necroză peripancreatică. Eventual, după 3-6 săptămâni, se creează o coalescență a necrozei pancreatice și a necrozei grăsimii peripancreatice ce formează o structură înconjurată de un țesut fibros. Termenul utilizat pentru a descrie acest lucru a fost „necroză organizată". Noua denumire este „necroză închistată".

Necroza închistată conține țesut necrotic semisolid împreună cu o cantitate considerabilă de lichid închis la culoare ce reprezintă o lichefiere a țesutului devitalizat, pancreatic și peripancreatic, și sânge.

Necroza închistată și pseudochistul pancreatic arată la prima vedere similar la un CT cu substanță de contrast. Ambele arată ca o structură rotundă fără captare și cu o atenuare scăzută, înconjurată de o capsulă ce conține țesut fibros captant datorită micilor vase de sânge de la nivelul capsulei. La o verificare mai atentă, se poate face o distincție. În necroza închistată, imaginile arată clar că o porțiune din pancreas și din țesutul peripancreatic sunt necrozate. În pancreatita interstițială, pancreasul captează normal substanța de constrast după administrarea substanței de contrast i.v., confirmându-se astfel că este vorba despre o pancreatită interstițială. Se vede clar structura încapsulată că este adiacentă pancreasului.

Pseudochistul

Pseudochisturile pancreaticce sunt colecții extrapancreatice de lichid pancreatic ce conțin enzime pancreatice și o cantitate mică de resturi celulare. Spre deosebire de adevăratele chisturi, pseudochisturile nu au un perete epitelial. Pereții sunt formați din țesut necrotic, țesut de granulație și țesut fibros.

Un pseudochist ar trebui diferențiat de o colecție lichidă postnecrotică ce conține țesut heterogen, inclusiv depozite necrotice reziduale. Întreruperea căilor pancreatice este des întâlnită. Cu toate acestea, evoluția ulterioară a rupturii variază foarte mult, de la vindecare spontană la o scurgere continuă a sucului pancreatic, ce determină ascită importantă. Pseudochisturile sunt precedate de pancreatită în 90% dintre cazuri și de traumă în 10%. Aproximativ 85% sunt localizate la nivelul corpului sau al cozii pancreasului și 15% la nivelul capului. Unii pacienți au două sau mai multe pseudochisturi. Durerea abdominală, cu sau fără iradiere către spate, este simptomul cel mai frecvent. O masă palpabilă, sensibilă poate fi găsită la nivel ombilical sau hipogastric.

Dintre pseudochisturile vizualizate la CT, 75% produc dislocarea unei porțiuni din tractul gastrointestinal. Ecografia este o metodă sigură pentru detectarea pseudochisturilor, care permite de asemenea diferențierea dintre un pancreas edematos, inflamat, ce poate fi palpat și un pseudochist real. Mai mult decât atât, examinările ulterioare cu ultrasunete vor arăta dacă un pseudochist s-a remis. CT-ul sau RMN-ul completează ultrasonografia în diagnosticul pseudochisturilor pancreatice, în special când pseudochistul este infectat, acest lucru fiind sugerat de un semn rar găsit la nivelul colecției lichidiene și anume gaz.

În studiile timpurii ce au folosit ultrasonografia, leziunile considerate a fi pseudochisturi s-au rezolvat la 25-40% dintre pacienți. Cu toate acestea, acum se consideră că este importantă diferențierea dintre necroza închistată și pseudochistul care în mod obișnuit apare mai târziu în evoluția pancreatitei acute. Pseudochisturile > 5 cm în diametru pot persista > 6 săptămâni. Studiile recente au sugerat că managementul nonintervențional, fără să se acționeze, este cea mai bună alegere pentru anumiți pacienți cu simptome minime și cu nicio dovadă a utilizării alcoolului la

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

care pseudochistul apare matur la radiografie și care nu seamănă cu un neoplasm chistic. Un număr semnificativ dintre aceste pseudochisturi se rezolvă spontan în > 6 săptămâni de la formare. Pe lângă aceasta, aceste studii demonstrează că un pseudochist mare nu este o indicație categorică pentru tratament intervențional și că multe dintre colecțiile lichidiene peripancreatice detectate la CT în pancreatita acută se remit spontan. Un pseudochist ce nu se remite spontan poate duce uneori la complicații grave: (1) durere cauzată de expansiune și presiune asupra altor organe, (2) ruptură, (3) hemoragie și (4) abces. Ruptura psuedochistului pancreatic este o complicație deosebit de severă. În acest caz, șocul apare aproape întotdeauna și rata mortalității variază între 14%, dacă ruptura nu este asociată cu hemoragie, și > 60% dacă există și hemoragie. Ruptura și hemoragia sunt primele cauze de deces în pseudochistul pancreatic. O triadă a semnelor – o creștere a dimensiunii colecției, un zgomot anormal localizat la nivelul colecției și o scădere bruscă a hemoglobinei și a hematocritului, fără dovezi clare ale existenței unei sângerări externe – ar trebui să ridice suspiciunea existenței unei hemoragii provocate de pseudochist. Astfel, pacienților stabili și fără complicații și la care ecografia arată o micșorare a pseudochistului, li se indică terapia conservatoare. Iar dacă pseudochistul crește și se complică prin durere severă, hemoragie sau abces, pacientul trebuie operat. Pseudochisturile cronice pot fi tratate în siguranță și se poate efectua un drenaj prin metode endoscopice, radiologice sau chirurgicale.

Pseudoanevrismele apar la maximum 10% dintre pacienții cu pancreatită acută, în zone ce reflectă distribuția pseudochisturilor și a colecțiilor lichidiene (Fig. 48-2*D*). Artera splenică este cea mai frecvent implicată, urmată de arterele pancreatico-duodenale inferioare și superioare. Acest diagnostic trebuie suspectat la pacienții cu pancreatită ce dezvoltă hemoragie digestivă superioară fără o cauză evidentă sau la care CT-ul scoate în evidență o zonă ce captează substanța de contrast în sau lângă un posibil pseudochist. Angiografia CT poate identifica leziunea, ce poate fi tratată prin embolizare angiografică.

Complicațiile locale și sistemice ale pancreatitei acute sunt sumarizate în **Tabelul 48-4**. Complicațiile sistemice includ anomalii pulmonare, cardiovasculare, hematologice, renale, metabolice și ale sistemului nervos central (SNC). *Retinopatia Purtscher*, o complicație relativ neobișnuită, se manifestă printr-o pierdere bruscă și severă a vederii la pacienții cu pancreatită acută. Este caracterizată de semnei fundoscopice specifice ca petele vătoase și hemoragii limitate de către discul optic și macula; cauza este considerată a fi ocluzia arterei retiniene posterioare din cauza agregării granulocitelor.

TABEL 48-4

COMPLICAȚIILE PANCREATITEI ACUTE

Locale	
Necroză Sterilă Infectată Necroză închistată Colecții lichidiene pancreatice Abces pancreatic Pseudochist pancreatic Durere Ruptură Hemoragie Infecție Obstrucție a tractului gastrointestinal (stomac, duoden, colon)	Ascită pancreatică Ruptura canalului pancreatic principal Scurgerea unui pseudochist Implicarea organelor vecine în pancreatita necrotică Hemoragie intraperitoneală masivă Tromboza vaselor de sânge (vena splenică, vena portă) Infarct mezenteric Icter obstructiv
Sistemice	
Pulmonare Revărsat pleural Atelectazie Abces mediastinal Pneumopatie Sindromul de detresă respiratorie acută Cardiovasculare Hipotensiune Hipovolemie Deces subit Modificări ST-T nespecifice la electrocardiogramă ce simulează infarctul miocardic Revărsat pericardic Hematologice Coagulare intravasculară diseminată Hemoragie gastrointestinală Ulcer peptic Gastrită erozivă Necroză pancreatică hemoragică cu eroziunea vaselor de sânge majore Tromboza venei porte, varice hemoragice	Renale Oligurie Azotemie Tromboza arterei renale și/sau a venei renale Metabolice Hiperglicemie Sistemul nervos central Psihoză Emboli de grăsime Necroza grăsimii Țesut subcutanat (noduli eritematoși Os Diverse (mediastin, pleură, sistem nervos)

Pancreatita la pacienții cu SIDA

Incidența pancreatitei acute este crescută la pacienții cu SIDA din două motive: (1) incidența crescută a infecțiilor ce implică pancreasul, precum infecțiile cu citomegalovirus, *Cryptosporidium* și complexul *Mycobacterium avium*, și (2) utilizarea frecventă de către pacienții cu SIDA a unor medicamente precum didanozină, pentamidină, trimetoprim-sulfametoxazol și inhibitorii proteazei.

ASCITA PANCREATICĂ ȘI REVĂRSATUL PLEURAL PANCREATIC

Ascita pancreatică și pleurezia pancreatică sunt identificate inițial la CT sau RMN și sunt cauzate de obicei de ruperea canalului pancreatic principal, adesea printr-o fistulă între canal și cavitatea peritoneală sau un pseudochist spart (Fig. 48-3*A*). Acest diagnostic este sugerat la un pacient cu istoric de pancreatită acută la care ascita sau lichidul pleural are niveluri crescute de albumină [> 30 g/L (> 3 g/dL)] și niveluri mult crescute ale amilazei. ERCP sau colangiopancreatografia prin rezonanță magnetică (MRCP) confirmă suspiciunea clinică și radiologică și arată adesea trecerea substanței de contrast dintr-un canal pancreatic major rupt sau a unui pseudochist în cavitatea peritoneală. Diagnosticul diferențial al ascitei pancreatice ar trebui să includă carcinomatoza intraperitoneală, peritonita tuberculoasă, pericardita constrictivă și sindromul Budd-Chiari.

TRATAMENT **Ascita pancreatică și revărsatul pleural pancreatic**

Dacă ruptura canalului pancreatic este situată posterior, poate să apară o fistulă internă între canalul pancreatic și spațiul pleural, ce produce un revărsat pleural (fistulă pancreaticopleurală), care este de obicei situată pe stânga și adesea mare (Fig. 48-3). Dacă ruptura canalului pancreatic este situată anterior, se acumuleaza lichid peritoneal bogat în amilază și lipază (ascită pancreatică). Un duct pancreatic rupt este cel mai bine tratat prin ERCP și plasarea unui stent „bridging" și necesită frecvent toracocenteză sau tub de drenaj toracic.

Tratamentul poate să cuprindă alimentație enterală sau parenterală pentru a îmbunătăți nutriția. Dacă lichidul ascitic sau pleural persistă după 2 sau 3 săptămâni de management medical și ruptura nu poate fi stentată, trebuie luată în considerare o intervenție chirurgicală după pancreatografie retrogradă pentru a clarifica anatomia canalului rupt.

PANCREATITA CRONICĂ ȘI INSUFICIENȚA PANCREATICĂ EXOCRINĂ

FIZIOPATOLOGIE

Pancreatita cronică este o afecțiune caracterizată prin modificări ireversibile ale pancreasului, diferite de modificările reversibile din pancreatita acută. Boala este cel mai bine definită prin prezența anomaliilor histologice, inclusiv a inflamației cronice, a fibrozei și distrucției progresive a țesutului exocrin și eventual endocrin. Un număr de factori pot favoriza pancreatita cronică și îi pot da complicațiile principale precum durerea abdominală, steatoreea, pierderea în greutate și diabetul zaharat (**Tabelul 48-5**).

TABEL 48-5

PANCREATITA CRONICĂ ȘI INSUFICIENȚA PANCREATICĂ EXOCRINĂ: SISTEMUL DE CLASIFICARE TIGAR-O

Toxico-metabolică	**Autoimună**
Alcool	Pancreatită cronică autoimună izolată
Fumat	Pancreatită cronică autoimună asociată cu sindromul Sjögren
Hipercalcemia	Boală intestinală inflamatorie
Hiperlipidemia	Ciroză biliară primară
Insuficiența renală cronică	**Pancreatita acută recurentă și severă**
Medicamente – abuz de fenacetină	Postnecrotică (pancreatită acută severă)
Toxine-staniu organic (de exemplu, DBSC)	Pancreatita acută recurentă
Idiopatică	Boli vasculare/ischemie
Declanșare timpurie	Postiradiere
Declanșare tardivă	**Obstructivă**
Tropical	Pancreas divizat
Genetică	Disfuncții ale sfincterului Oddi (controversat)
Pancreatită ereditară	Obstrucție de canal (de exemplu, tumoră)
Tripsinogen cationic	Chisturi intramurale duodenale preampulare
$PRSS_1$	Cicatrici posttraumatice ale canalelor pancreatice
$PRSS_2$	
Mutații CFTR	
Mutații SPINK1	

Abrevieri: DBSC, dibutil-staniu-diclorură; TIGAR-O, toxico-metabolică, idiopatică, genetică, autoimună, pancreatită acută recurentă și severă, obstructivă.

Cauzele care inițiază procesul inflamator în pancreas nu sunt pe deplin cunoscute. Observațiile experimentale și clinice curente au arătat că alcoolul are un efect toxic direct asupra pancreasului. În timp ce pacienții cu pancreatită indusă de alcool consumă în general cantități mari de alcool, unii consumă mai puțin de 50 g/zi. Consumul pe termen lung al unei cantități de alcool acceptată de societate este compatibilă cu dezvoltarea pancreatitei cronice. Dovezile existenței fibrozei pancreatice extensive la pacienții ce au murit în timpul primul atac de pancreatită acută indusă de alcool susțin ideea că acești pacienți aveau deja pancreatită cronică.

Există o asociere puternică între fumat și pancreatita cronică. Fumatul țigărilor duce la o creștere a susceptibilității autodigestiei pancreatice și predispune la o funcționare anormală a celulelor CFTR canalare. Este din ce în ce mai evident că fumatul este un factor de risc independent, dependent de doză pentru pancreatita cronică și pancreatita acută recurentă. Fumatul este asociat în mod clar cu progresia bolii în pancreatita cronica idiopatică ce a debutat

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

târziu și cu o gravitate crescută a bolii în pancreatita cronică indusă de alcool.

Caracterizarea recentă a celulelor stelate pancreatice (CSP) a adus informații despre răspunsurile celulare ce stau la baza apariției pancreatitei cronice. Mai precis, se crede că CSP joacă un rol în menținerea arhitecturii pancreatice normale ce poate trece spre fibrogeneză în cazul pancreatitei cronice. Ipoteza episodului santinelă de pancreatită acută (ESPA) descrie uniform stadiile din patogeneza pancreatitei cronice. Se crede că alcoolul sau stimulii adiționali duc la distrugerea colagenului normal din parenchimul pancreasului, proces mediat de metaloproteinazele din matrice și care mai târziu duce la o remodelare a pancreasului. Citokinele proinflamatorii, factorul de necroză tumorală α (TNF-α), interleukina 1 (IL-1) și interleukina 6 (IL-6), la fel și complexele oxidante sunt capabile să inducă activarea CSP cu o sinteză nouă a colagenului. În plus față de stimularea de către citokine, oxidanți sau factori de creștere, CSP posedă de asemenea căi de autoactivare autocrină, mediate prin factorul de transformare a creșterii β (TGF-β), ce pot explica progresia bolii în pancreatita cronică chiar și după îndepărtarea stimulilor dăunători.

CONSIDERAȚII ETIOLOGICE

Printre adulții din Statele Unite ale Americii, alcoolul este cea mai frecventă cauză de pancreatită cronică clinic aparentă, în timp ce fibroza chistică este cea mai frecventă la copii. La 25% dintre adulții cu pancreatită cronică din Statele Unite ale Americii, cauza nu este cunoscută. Aceștia sunt diagnosticați cu *pancreatită cronică idiopatică*. Descoperiri recente indică faptul că 15% dintre pacienții cu pancreatită idiopatică ar putea avea pancreatită din cauza defectelor genetice (Tabelul 48-5).

Whitcomb și colab. au studiat mai multe familii cu pancreatită cronică ereditară și au identificat un defect genetic ce afectează gena care codifică tripsinogenul. Au fost descrise de asemenea alte câteva defecte ale acestei gene. Defectul oprește distrugerea tripsinogenului și îi permite să fie rezistent la efectul inhibitorului de tripsinogen, astfel devenind activat spontan și rămânând activat. Se presupune că această activare continuă a enzimelor digestive de la nivelul glandei duce la o leziune acută și, în final, la pancreatită cronică. Același grup de cercetători a descoperit o altă formă de pancreatită cronică ereditară ce tinde să apară mai târziu pe parcursul vieții, predomină la femei și duce frecvent la pancreatită cronică.

Alte câteva grupuri de cercetători au descoperit mutații la nivelul *CFTR*. Această genă funcționează ca un canal de clor mediat de AMPc. La pacienții cu fibroză chistică, concentrația mare de macromolecule poate bloca canalele pancreatice. Trebuie precizat faptul că, totuși, există o mare eterogenitate în ceea ce privește defectul genetic al *CFTR*. Au fost identificate mai mult de 1 000 de mutații presupuse ale genei *CFTR*. Tentativele de a elucida relația dintre genotip și manifestările pancreatice au fost împiedicate de către numărul de mutații. Abilitatea de a detecta mutațiile *CFTR* au dus la recunoașterea faptului că spectrul clinic al bolii este mult mai mare decât s-a considerat anterior. Două studii recente au clarificat asocierea dintre mutațiile genei *CFTR* și o altă formă monosimptomatică a fibrozei chistice (de exemplu, pancreatita cronică). Se estimează că, la pacienții cu pancreatită idiopatică, frecvența unei singure mutații a *CFTR* este de 11 ori frecvența așteptată și frecvența a două alele mutante este de 80 de ori frecvența așteptată. În aceste studii, pacienții erau adulți când diagnosticul de pancreatită a fost pus; nici unul nu prezenta semne clinice ale vreunei afecțiuni pulmonare și rezultatele testului transpirației infirmau fibroza chistică. Prevalența acestor mutații nu se cunoaște și sunt necesare studii ulterioare pentru stabilirea acestui lucru. În plus, implicațiile terapeutice și prognostice ale acestor informații privitor la managementul pancreatitei rămâne a fi stabilită. Este nevoie de o urmărire pe termen lung a acestor pacienți. Mutațiile *CFTR* sunt întâlnite în populația generală. Nu este clar dacă mutația *CFTR* singură poate determina pancreatită la fel ca o afecțiune autozomal recesivă. Un studiu recent a urmărit 39 de pacienți cu pancreatită cronică idiopatică pentru a evalua riscul asociat acestor mutații. Pacienții cu două mutații *CFTR* (heterozigoți compuși) au demonstrat funcția *CFTR* la un nivel între cel din fibroza chistică tipică și purtătorii fibrozei chistice și au avut un risc de a face pancreatită de 40 de ori mai mare. Prezența unei utații *N34S SPINK1* a crescut riscul de 20 de ori. O combinație a două mutații *CFTR* și o mutație a *N34S SPINK1* crește riscul de pancreatită de 900 de ori. Tabelul 48-5 enumeră cauzele recunoscute ale pancreatitei cronice și ale insuficienței exocrine pancreatice.

PANCREATITA AUTOIMUNĂ (TABELUL 48-6)

Pancreatita autoimună (PAI) este o afecțiune neobișnuită, cauza presupusă fiind autoimună, cu caracteristici tipice de laborator, histologice și morfologice. PAI a fost descrisă ca o afecțiune pancreatică primară; cu toate acestea, este de asemenea asociată cu alte caracteristici clinice precum mărirea glandelor parotide, adenopatie submandibulară, tiroidită, pericardită, formațiuni orbitale și fibroză retroperitoneală, făcând parte dintr-o entitate mai mare identificată ca boală înrudită cu IgG. Simptomele moderate, de obicei durerea abdominală, sunt prezente, dar episoadele de pancreatită acută sunt neobișnuite. Mai mult decât atât, PAI nu este o cauză comună de pancreatită recurentă idiopatică. În Statele Unite, 50-75% dintre pacienții cu PAI se prezintă cu icter obstructiv.

Pot fi întâlnite pierderea în greutate și diabetul nou apărut. Un sindrom obstructiv găsit la testele hepatice este

TABEL 48-6

CARACTERISTICI CLINICE ALE PANCREATITEI AUTOIMUNE (PAI)

- Simptome moderate, de obicei durere abdominală, dar fără episoade frecvente de pancreatită, ce sunt neobișnuite
- Prezentarea cu icter obstructiv
- Inflamare difuză și mărire a pancreasului, în special capul, mimând mai târziu un carcinom de pancreas
- Îngustare neregulată difuză a canalului pancreatic la ERCP
- Niveluri crescute ale gama globulinelor serice, în special IgG4
- Prezența altor autoanticorpi (ANA), factorul reumatoid (FR)
- Poate să apară asociată cu alte boli autoimune: sindrom Sjögren, colangită sclerozană primară, colită ulcerativă, artrită reumatoidă
- Modificări extrapancreatice ale canalului biliar precum strictura canalului biliar comun și ale canalelor intrahepatice
- Absența calcificărilor pancreatice sau a chisturilor
- Biopsia pancreatică arată fibroză extensivă și infiltrație limfoplasmocitară
- Glucocorticoizii sunt eficienți în ameliorarea simptomelor, în scăderea mărimii pancreasului și în inversarea modificărilor histopatologice
- Două treimi dintre pacienți se prezintă fie cu icter obstructiv, fie cu o „masă" la nivelul capului pancreasului ce mimează carcinomul

comun (de exemplu, creșterea disproporționată a fosfatazei alcaline serice și creșterea minimă a aminotransferazei serice). Niveluri serice crescute ale imunoglobulinei G4 (IgG4) sunt un marker pentru boală, în special în populațiile occidentale. IgG4 serice la pacienții sănătoși sunt la un nivel de 5-6% din totalul IgG4, dar sunt crescute de cel puțin două ori față de 135 mg/dL la pacienții cu PAI. CT arată anomalii la majoritatea pacienților și include o creștere difuză, o creștere localizată și o creștere distinctă a capului pancreasului. ERCP sau MRCP arată stricturi la nivelul canalului biliar la mai mult de o treime dintre pacienții cu PAI; acestea pot fi la nivelul canalului biliar comun, al canalului biliar intrahepatic sau al canalului biliar proximal, fiind asociate cu îngustarea canalului biliar pancreatic. Aceasta a fost denumită colangită autoimună. Caracteristicile histologice specifice includ infiltrate limfoplasmocitare extensive cu fibroză densă în jurul canalului pancreatic, precum și infiltrarea limfoplasmocitară, ducând la o flebită obliterativă.

Criteriile clinicii Mayo indică faptul că PAI poate fi diagnosticată prin una din cele trei anomalii: (1) elemente histologice, (2) caracteristici specifice la CT și pancreatografie combinate cu niveluri ridicate al IgG4 și (3) răspunsul la tratamentul cu glucocorticoizi, cu îmbunătățirea manifestărilor pancreatice și extrapancreatice.

Glucocorticoizii au determinat ameliorarea simptomelor, scăzând dimensiunea pancreasului și inversând trăsăturile histopatologice la pacienții cu PAI. Pacienții pot să aibă un răspuns foarte bun la tratamentul cu glucocorticoizi în 2-4 săptămâni. Prednisonul este administrat de obicei la o doză inițială de 40 mg/zi pentru 4 săptămâni, urmată de scăderea treptată cu 5 mg/săptămână sub monitorizarea parametrilor clinici. Parametrii ce trebuie urmăriți sunt ameliorarea simptomelor, modificări repetate ale imagisticii pancreatice și ale canalelor biliare, scăderea nivelurilor γ-globulinelor și IgG4 serice și îmbunătățirea testelor hepatice. Un răspuns scăzut la glucocorticoizi în 2-4 săptămâni ar trebui să ridice suspiciunea unui cancer de pancreas sau a altor forme de pancreatită cronică. În cele mai multe studii, 50-70% dintre pacienți au răspuns la glucocorticoizi, dar aproximativ 25% au avut nevoie de o a doua cură de tratament în timp ce un număr mai mic a necesitat menținerea tratamentului cu prednison la o doză de 5-10 mg/zi. Pacienții cu stricturi ale canalului biliar sunt mai puțin susceptibili la un răspuns la glucocorticoizi și pot necesita un tratament imunosupresiv cu azatioprină sau 6-mercaptopurină.

Caracteristici clinice ale pancreatitei cronice

Pacienții cu pancreatită cronică merg la medic în principal din cauza a două simptome: durerea abdominală și pierderea în greutate. Durerea abdominală poate varia în locație, severitate și frecvență. Durerea poate fi constantă sau intermitentă, cu intervale de timp frecvente fără durere. Mâncarea poate exacerba durerea, ducând la o frică de a mânca și la pierdere în greutate ulterioară. Spectrul durerii abdominale variază de la moderată la severă, ducând la dependența de narcotice. Maldigestia se manifestă ca diaree cronică, steatoree, scădere în greutate și oboseală. Pacienții cu durere abdominală cronică pot să prezinte sau nu maldigestie și 20% dintre pacienți se prezintă cu simptome de maldigestie fără a avea un istoric de durere abdominală. Pacienții cu pancreatită cronică au o morbiditate și mortalitate semnificative și folosesc cantități apreciabile de resurse ale societății. În ciuda prezenței steatoreei, deficitul aparent clinic al vitaminelor liposolubile este în mod surprinzător neobișnuit. Examenul obiectiv la acești pacienți nu este impresionant, astfel că există o diferență între severitatea durerii abdominale și semnele fizice, cel mai adesea fiind prezentă o sensibilitate moderată.

În contrast cu pancreatita acută, nivelurile amilazelor și a lipazelor serice în pancreatita cronică nu sunt în mod obișnuit mult crescute. Creșterea bilirubinei serice și a fosfatazei alcaline poate arăta colestază secundară stricturii canalului biliar comun, cauzată de inflamația cronică. Mulți pacienți au toleranță scăzută la glucoză și niveluri crescute ale glicemiei bazale. Testul diagnostic cu cea mai înaltă sensibilitate și specificitate este testul stimulării hormonale cu secretină. Este anormal când ≥ 60% din funcția exocrină pancreatică

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

s-a pierdut. Acest lucru se corelează bine cu instalarea durerii abdominale cronice. În studiile timpurii, aproximativ 40% din pacienții cu pancreatită cronică au avut malabsorbție de cobalamină (B_{12}). Acest lucru poate fi corectat prin administrarea orală de enzime pancreatice. Elastaza-1 fecală și biopsia intestinului subțire sunt utilizate în evaluarea pacienților cu steatoree pancreatică suspectată. Nivelul elastazei fecale va fi anormal și histologia intestinului subțire va fi normală la acești pacienți. O scădere a nivelului elastazei fecale < 100 μg/gram de scaun sugerează puternic existența insuficienței exocrine pancreatice severe.

Utilizând metode radiografice (**Fig. 48-4**), se poate observa că prezența calcificărilor difuze pe o radiografie simplă a abdomenului indică în mod obișnuit o lezare semnificativă a pancreasului. Deși alcoolul este de departe cauza principală a calcificării pancreatice, astfel de calcificări pot fi găsite și în pancreatita ereditară, pancreatita posttraumatică, pancreatita hipercalcemică, tumori ale celulelor insulare, pancreatita cronică idiopatică și pancreatita tropicală. Ultrasonografia abdominală, CT-ul și MRCP aduc informații folositoare pentru diagnosticarea afecțiunii pancreatice (Fig. 48-4). În plus față de excluderea unui pseudochist și a unui cancer de pancreas, CT-ul poate arăta calcificări, canale dilatate sau un pancreas atrofic. Rolul ultrasonografiei endoscopice (USE) în diagnosticarea timpurie a pancreatitei cronice este încă analizat. Un total de nouă caracteristici endosonografice au fost descrise în pancreatita cronică. Prezența a minimum cinci caracteristici este considerată suficientă pentru diagnosticul pancreatitei cronice. USE completează testele funcției pancreatice și o combinație între un test de stimulare hormonală și USE este o metodă de a evalua morfologia canalului pancreatic, arhitectura pancreatică și funcția secretorie în vederea prezenței sau extinderii pancreatitei cronice (Cap. 47). Este discutabil dacă USE singură poate detecta de timpuriu pancreatita cronică fără calcificări cu aceeași acuratețe ca testul de stimulare hormonală. O analiză ce compară cele două metode a arătat că USE nu este suficient de sensibilă în a detecta devreme pancreatita cronică (Cap. 47) și poate arăta caracteristici pozitive la pacienții care au dispepsie sau chiar la cei care nu au nimic. Cu toate acestea, studii recente sugerează că USE poate fi combinată cu testul endoscopic al funcției pancreatice (USE-TFPe) în timpul unei singure endoscopii pentru a descoperi o pancreatită cronică la pacienții cu durere abdominală cronică.

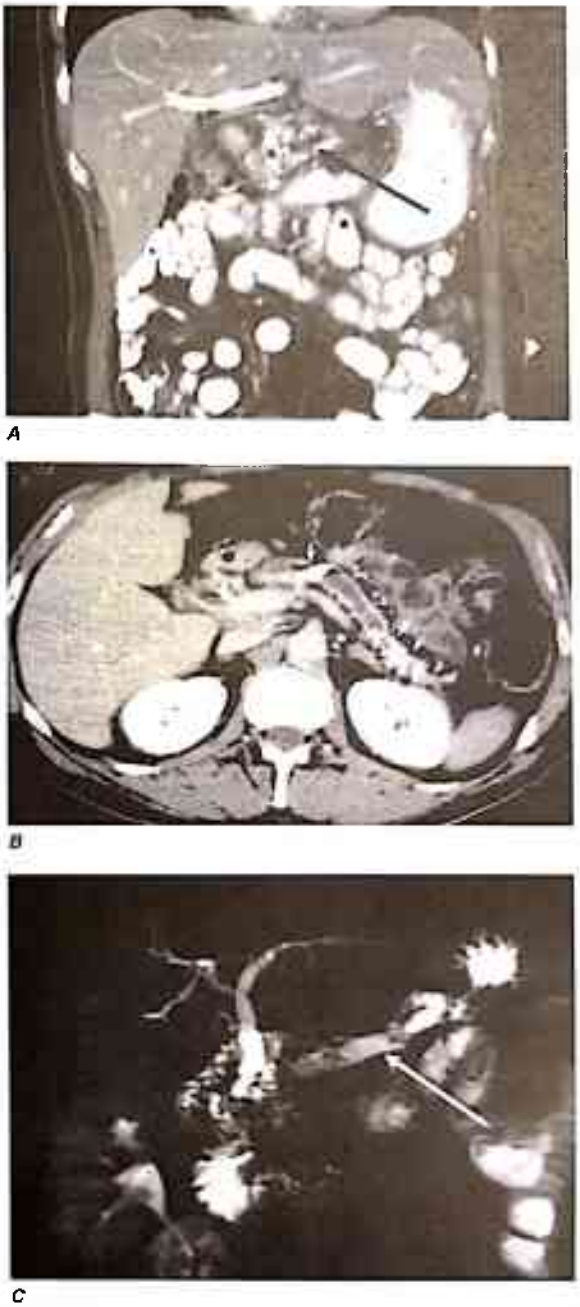


FIGURA 48-4

A. Pancreatită cronică și calculi pancreatici: imagine CT. În această imagine CT cu substanță de contrast a abdomenului, apar semne ale unui pancreas atrofic, cu calcificări multiple, calculi în parenchim și canal pancreatic dilatat (*săgeată*). ***B.*** În această imagine CT cu substanță de contrast a abdomenului, apar semne ale unui pancreas atrofic, cu calcificări multiple (*săgeți*). De notat canalul pancreatic dilatat puternic, văzut în secțiunea ce cuprinde corpul și coada (*săgeți deschise*). ***C.*** Pancreatită cronică la MRCP: canal dilatat, cu defecte de umplere. RMN/MRCP cu gadoliniu arată un canal pancreatic dilatat (*săgeată*) în pancreatita cronică cu defecte de umplere multiple ce sugerează calculi la nivelul canalului pancreatic. (A,C, prin bunăvoința dr. K. J. Mortele, Brigham and Women's Hospital; cu permisiune.)

Complicațiile pancreatitei cronice

Complicațiile pancreatitei cronice sunt diferite și sunt enumerate în Tabelul 48-7. Chiar dacă cei mai mulți pacienți au toleranță scăzută la glucoză, cetoacidoza diabetică și coma sunt rare. De asemenea, afectarea organelor în stadiul terminal (retinopatie, neuropatie, nefropatie) este la fel de neobișnuită. O retinopatie nediabetică poate fi cauzată

TABEL 48-7

COMPLICAȚIILE PANCREATITEI CRONICE

Dependența de narcotice	Sângerare gastrointestinală
Toleranță scăzută la glucoză	Icter
Gastropareză	Colangită și/sau ciroză biliară
Malabsorbție de cobalamină	Necroza grăsimii subcutanate
Retinopatie nediabetică	Durere de oase
Revărsat cu conținut crescut de amilază	Cancer de pancreas

de o deficiență a vitaminei A și/sau a zincului. Sângerarea gastrointestinală poate să apară în urma ulcerului peptic, a gastritei, a unui pseudochist ce erodează în duoden sau a unei varice rupte secundar trombozei de venă splenică, din cauza inflamației cronice a cozii pancreasului. Icterul, colestaza și ciroza biliară pot să apară în urma reacției inflamatorii cronice din jurul zonei intrapancreatice a canalului biliar comun. La 20 de ani de la diagnosticarea pancreatitei cronice calcificate, riscul cumulativ al cancerului de pancreas este de 4%. Pacienții cu pancreatită ereditară prezintă un risc de 10 ori mai mare de a face cancer pancreatic.

TRATAMENT Pancreatita cronică

Tratamentul cu enzime pancreatice al steatoreei este ușor de aplicat chiar când corectarea completă a steatoreei este rar întâlnită. Terapia cu enzime rezolvă diareea și restabilește absorbția grăsimii la un nivel acceptabil și influențează creșterea în greutate. Cu toate acestea, enzimele pancreatice au constituit baza tratamentului pancreatitei. În tratarea steatoreei, este importantă utilizarea unei formule pancreatice puternice ce va furniza suficientă lipază în duoden pentru a corecta maldigestia și pentru a scădea steatoreea (**Tabelul 48-8**). În încercarea de a standardiza activitatea, puterea și biodisponibilitatea enzimelor, Food and Drug Administration (FDA) a cerut ca toate medicamentele cu enzime pancreatice din Statele Unite să obțină aprobarea de punere pe piață dată de New Drug Application (NDA) până în aprilie 2008. Tabelul 48-8 enumeră formulele utilizate frecvent, dar disponibilitatea trebuie să fie conform aprobărilor FDA-ului. Datele recente sugerează că doza de 80 000-100 000 unități de lipază pe masă ar putea fi necesară pentru a normaliza parametrii nutriționali la pacienții cu pancreatită cronică subnutriți.

Managementul durerii la pacienții cu pancreatită cronică este problematic.

Metaanalizele recente nu au arătat niciun beneficiu clar al tratamentului cu enzime în reducerea durerii din pancreatita cronică. La unii pacienți cu pancreatită cronică idiopatică, preparatele cu enzime cu strat protector nonenterice obișnuite ce conțin concentrații mari de serin proteaze ar putea reduce durerea abdominală moderată sau disconfortul. Reducerea durerii experimentată de acești pacienți ar putea fi datorată îmbunătățirii dispepsiei în urma maldigestiei. Tabelul 48-8 prezintă preparatele din enzime pancreatice utilizate frecvent în Statele Unite.

Stresul oxidativ a fost de asemenea implicat în fiziopatologia durerii din pancreatita cronică. Un studiu prospectiv randomizat recent din India a arătat că terapia antioxidantă este benefică în reducerea durerii în pancreatita cronică moderată. Gastropareza este de asemenea destul de întâlnită la pacienții cu pancreatită cronică. Este important de recunoscut acest lucru deoarece tratamentul cu enzime poate să nu aibă efect deoarece gastropareza împiedică enzimele să ajungă la nivelul intestinului subțire unde au un efect de inhibiție a secreției enzimelor pancreatice. La pacienții cu pancreatită cronică dureroasă, este important de evaluat golirea gastrică și, dacă nu este efectuată adecvat, trebuie administrați agenți prokinetici. În acest fel, tratamentul cu enzime are mai multe șanse să dea rezultate.

Tratamentul endoscopic al durerii din pancreatita cronică include sfincterotomie, stent, extragerea calculilor și drenajul pseudochistului pancreatic. Tratamentul direcționat spre canalul pancreatic este cel mai potrivit în cazul unei stricturi dominante, dacă obstrucția a fost dată de litiaza biliară. Utilizarea stentării endoscopice în cazul pacienților cu durere cronică, dar fără o strictură dominantă, nu a fost urmărită în niciun studiu. În momentul de față, sunt recunoscute câteva complicații importante ce pot să apară în urma stentării (de exemplu, sângerare, colangită, migrarea sau înfundarea stentului). Toate acestea pot da pancreatită. De subliniat că ductul și parenchimul pancreatic pot fi lezate în urma stentării. La pacienții cu canal dilatat din cauza pancreatitei cronice induse de alcool, tratamentul de elecție a fost decompresia canalului. Dintre acești pacienți, 80% au avut o îmbunătățire imediată a durerii; cu toate acestea, după trei ani, la jumătate dintre acești pacienți reapare durerea. Două studii prospective randomizate ce au comparat tratamentul endoscopic cu cel chirurgical au arătat că tratamentul chirurgical este superior endoscopiei în scăderea durerii și în îmbunătățirea calității vieții la pacienții selectați cu canal dilatat și durere abdominală. Acest lucru sugerează că pacienții cu pancreatită cronică cu canal dilatat și durere abdominală ar trebui tratați chirurgical. Rolul stentării înainte de operație ca un predictor al efectului încă nu a fost stabilit.

Procedura Whipple ca și pancreatectomia totală și transplantarea celulelor insulare autologe au fost folosite

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 48-8

PRODUSELE CU ENZIME CEL MAI FRECVENT UTILIZATE

PRODUS	PRODUCĂTOR, ADRESĂ	LIPAZĂ[a]	PROTEAZĂ[a]	AMILAZĂ[a]
Gastrorezistent (GR)				
Ultrase [microsfere GR în capsule]	Axcan Pharma, Birmingham, AL			
Ultrase		4500	25000	20000
Ultrase 12		12000	39000	39000
Ultrase 18		18000	58500	58500
Ultrase 20		20000	65000	65000
Creon [capsule cu eliberare întârziată ce conţin sfere GR]	Solvay Pharmaceuticals, Marietta, GA			
Creon 6		6000	19000	30000
Creon 12		12000	38000	60000
Creon 24		24000	76000	120000
Pancrease [microtablete GR în capsule]	Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Riritan, NJ			
Pancrease MT 4		4000	12000	12000
Pancrease MT 10		10000	30000	30000
Pancrease MT 16		16000	48000	48000
Pancrease MT 20		20000	44000	56000
Pancreacarb (microsfere GR [tamponate] în capsule)	Digestive Care, Inc., Bethlehem, PA			
Pancreacarb MS-8		8000	45000	40000
Gastronerezistente				
Viokase (pancrelipase, USP) Tablete, pudră	Axcan Scandipharm, Birmingham, AL			
Viokase 8		8000	30000	30000
Viokase 16		16000	60000	60000
Viokase pudră: Lactoză, clorură de sodiu, fiecare 0,7 g (1/4 linguriță)		16800	70000	70000
Ku-zyme/Kutrase	UCB Inc., Rochester, NY			
Ku-zyme		1200	15000	15000
Kutrase		1200	30000	30000

[a] **Farmacopeea Statelor Unite (USP) unităţi pe tabletă sau capsulă**

Notă: FDA a obligat producătorii să depună o nouă cerere (NDAs) pentru toate medicamentele cu extracte pancreatice după revizuirea datelor ce a arătat diferenţe substanţiale printre produsele de pe piaţă. Numeroşi producători au cercetări în desfăşurare pentru a avea aprobarea FDA-ului pentru tratamentul insuficienţei pancreatice exocrine (IPE) cauzate de fibroza chistică (FC) sau a altor afecţiuni ce se găsesc în noile protocoale pentru această clasă de medicamente (www. fda. gov).

la anumiţi pacienţi cu pancreatită cronică şi durere abdominală refractară la tratamentul convenţional. Pacienţii care au avut cele mai bune rezultate în urma pancreatectomiei aveau pancreatită cronică fără intervenţie chirurgicală anterioară sau fără dovezi ale unei insuficienţe a celulelor insulare. Rolul acestei proceduri rămâne să fie stabilit clar, dar poate fi o opţiune în locul decompresiei chirurgicale a canalului sau a rezecţiei pancreatice la pacienţii cu boala ductului mic dureros şi netratabil, în special ştiind că procedurile chirugicale obişnuite tind să scadă producţia celulelor insulare. Blocarea plexului celiac nu a avut rezultate în scăderea durerii pe termen lung.

Scanned with OKEN Scanner

PANCREATITA EREDITARĂ

Pancreatita ereditară este o afecțiune rară, similară pancreatitei cronice cu excepția declanșării la o vârstă mai mică și a existenței factorilor ereditari (implicând gena autozomal dominantă cu penetranță incompletă). O cercetare genomică ce a folosit analiza genetică a identificat gena responsabilă de pancreatita ereditară pe cromozomul 7. Mutații pe codonul 29 (exon 2) și 122 (exon 3) a genei tripsinogenului cationic dau forme autozomal dominante de pancreatită ereditară. Mutațiile de pe codonul 122 au dus la substituția argininei cu un alt aminoacid, de obicei histidina. Substituția, când apare, elimină site-ului de autodistrucție al tripsinei, necesar pentru a elimina tripsina, ce este prematur activată în celulele acinare. Acești pacienți au atacuri recurente de durere abdominală severă ce pot dura de la câteva zile la câteva săptămâni. Nivelurile amilazei și ale lipazei serice pot fi ridicate în timpul episoadelor acute, dar de obicei sunt normale. Pacienții dezvoltă frecvent calcificări pancreatice, diabet zaharat și steatoree; în plus, au o incidență crescută a cancerului de pancreas, cu o incidență cumulativă de până la 40% la vârsta de 70 de ani. Un studiu recent asupra evoluției naturale a pancreatitei ereditare la mai mult de 200 de pacienți din Franța a arătat că durerea abdominală a debutat în copilărie la vârsta de 10 ani, steatoreea a apărut la vârsta de 29 de ani, diabetul la 38 de ani și cancerul de pancreas la vârsta de 55 de ani. Acești pacienți au nevoie de obicei de decompresie chirurgicală a canalelor pentru a ameliora durerea. Simptomele abdominale la rudele pacienților cu pancreatită ereditară ar trebui să ridice suspiciunea unei boli pancreatice.

Mutațiile genei responsabile de inhibitorul pancreatic de secreție al tripsinei (PSTI)

PSTI sau SPINK1 este o peptidă formată din 56 de aminoacizi ce inhibă în mod specific tripsina prin blocarea site-ului activ. SPINK1 are un rol în prima linie de apărare împotriva tripsinogenului activat prematur la nivelul celulelor acinare. Recent, s-a arătat că frecvența mutațiilor la pacienții cu pancreatită cronică idiopatică este marcat crescută, lucru ce sugerează că aceste mutații pot fi asociate cu pancreatita.

TUMORILE ENDOCRINE PANCREATICE

Tumorile endocrine pancreatice sunt discutate în Cap. 52.

ALTE AFECȚIUNI

PANCREASUL INELAR

Când mugurele ventral al pancreasului eșuează în a migra corect pentru a se conecta la mugurele dorsal, rezultatul poate fi un pancreas sub formă de inel ce înconjoară duodenul. Un astfel de pancreas inelar poate cauza obstrucție intestinală la nou născut sau la adult. Simptomele de sațietate postprandială, durere epigastrică, greață și vărsături pot fi prezente mai mulți ani înainte ca diagnosticul să fie pus. Semnele radiologice includ dilatarea simetrică a duodenului proximal cu dilatarea recesurilor de fiecare parte a bandei inelare, ștergerea, dar nu distrugerea mucoasei duodenale, accentuarea simptomelor în poziție oblică anterioară dreaptă și absența modificărilor la examinări repetate. Diagnosticul diferențial ar trebui să includă obstrucții duodenale, tumori ale pancreasului sau ale duodenului, ulcer peptic postbulbar, enterită regională și bride. Pacienții cu pancreas inelar au o incidență crescută a pancreatitei și a ulcerului peptic. Din cauza acaasta și a altor complicații potențiale, tratamentul este chirurgical chiar dacă afecțiunea a fost prezentă ani de zile. Procedura indicată este duodenojejunostomia retrocolică, cu toate că unii chirurgi preferă gastrectomia Billroth II, gastroenterostomia și vagotomia.

PANCREASUL DIVIZAT

Pancreasul divizat apare când mugurii pancreatici ventral și dorsal nu reușesc să se unească, astfel că drenajul pancreatic este îndeplinit în principal de papila accesorie. Pancreasul divizat este cea mai întâlnită formă anatomică congenitală a pancreasului uman. Dovezi recente indică faptul că această anomalie nu predispune la dezvoltarea pancreatitei în cazul celor mai mulți pacienți care au această formă anatomică. Cu toate acestea, combinația dintre pancreas divizat și un orificiu accesoriu mic poate duce la obstrucția canalului dorsal. Provocarea este de a identifica acest grup de pacienți cu afectare a canalului dorsal. Introducerea unei canule la nivelul ductului dorsal prin ERCP nu este la fel de ușor de făcut precum este cea a ductului ventral. Pacienții cu pancreatită și pancreas divizat diagnosticați prin MRCP sau ERCP ar trebui tratați prin metode conservatoare. La mulți dintre acești pacienți, pancreatita este idiopatică și nu are nicio legătură cu pancreasul divizat. Intervenția endoscopică sau chirurgicală este indicată doar dacă pancreatita se repetă și nu este găsită nicio altă cauză. Dacă se poate demonstra existența dilatării marcate a ductului dorsal, ar trebui efectuată o decompresie a acestuia pe cale chirurgicală. Ar trebui subliniat faptul că imaginea la ERCP a pancreasului divizat (de exemplu, canal ventral de calibru mic cu un model de segmentare) poate fi greșit interpretată ca fiind un canal pancreatic principal obstruat, secundar unei leziuni cu efect de masă.

MACROAMILAZEMIA

În macroamilazemie, amilaza circulă în sânge într-o formă de polimer prea mare pentru a putea fi excretată de rinichi. Pacienții cu această afecțiune prezintă un nivel crescut al

Scanned with OKEN Scanner

amilazei serice și scăzut al amilazei urinare, și un raport $C_{am}/C_{cr} < 1\%$. Prezența macroamilazei poate fi documentată prin cromatografia serică. Prevalența macroamilazemiei este de 1,5 % în populația generală adultă nealcoolică spitalizată. De obicei, macroamilazemia este găsită din greșeală și nu are nicio legătură cu vreo afecțiune a pancreasului sau a altor organe.

Macrolipazemia a fost descoperită la câțiva pacienți cu ciroză sau limfom non-Hodgkin. La acești pacienți, pancreasul apare normal la ultrasunete sau la CT. Lipaza s-a descoperit a fi combinată cu imunoglobuline A. Cu toate acestea, posibilitatea existenței și a macroamilazemiei și a macrolipazemiei ar trebui să fie luată în considerare la pacienții cu niveluri crescute în sânge ale acestor enzime.

NOTĂ

Acest capitol reprezintă o versiune revizuită a capitolului scris de dr. Norton J. Greenberger și dr. Phillip P. Toskes ce se găsește în edițiile anterioare ale lucrării *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A IX-A

BOLILE NEOPLAZICE ALE TRACTULUI GASTROINTESTINAL

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 49

CANCERUL DE TRACT GASTROINTESTINAL

Robert J. Mayer

Tractul gastrointestinal este a doua cea mai frecventă locație necutanată a cancerului și a doua cea mai frecventă cauză de mortalitate în Statele Unite.

CANCERUL DE ESOFAG

INCIDENȚĂ ȘI ETIOLOGIE

Cancerul de esofag este destul de rar, dar are o rată a mortalității foarte mare. În 2010, au fost diagnosticați 16 640 de americani dintre care 14 500 au decedat. În lume, incidența cancerului de esofag variază foarte mult. Apare frecvent în cadrul unei regiuni geografice ce se întinde de la malul sudic al Mării Caspice în vest și până în nordul Chinei în est și include zone din Iran, Asia Centrală, Afganistan, Siberia și Mongolia. A fost observat un risc familial crescut în regiunile cu incidență crescută, deși nu a fost descoperită nicio genă responsabilă. Zone cu incidență crescută ale afecțiunii sunt prezente în diverse locații disparate ca Finlanda, Islanda, Curaçao, Africa de Sud-Est și nord-vestul Franței. În America de Nord și Europa de Vest, boala este mai frecventă la negri față de albi și la bărbați față de femei; apare mai des peste 50 de ani și pare să fie asociată cu un statut socioeconomic scăzut.

Sunt mai mulți factori implicați în dezvoltarea acestei boli (**Tabelul 49-1**). În Statele Unite, cazurile de cancer de esofag sunt reprezentate de cancerul cu celule scuamoase sau adenocarcinom. Etiologia cancerului de esofag cu celule scuamoase este legată de consumul excesiv de alcool și/sau de fumat. Riscul relativ crește cu cantitatea de tutun fumată sau de alcool consumat, acești factori acționând sinergic. Consumul de whiskey este legat de o incidență mai mare decât a consumului de vin sau bere. Cancerul de esofag cu celule scuamoase a fost, de asemenea, asociat cu ingestia de nitriți, opiacee și toxine fungice din legumele murate, iar lezarea mucoasei este cauzată de agenți fizici precum expunerea pe termen lung la ceai extrem de fierbinte, ingestia de leșie, stricturi induse de radiații și acalazia cronică. Prezența unei îngustări la nivelul esofagului în asociere cu glosită și deficiență de fier (sindromul Plummer-Vinson sau sindromul Paterson-Kelly) și hiperkeratoză congenitală și leziuni pe palme și tălpi (tiloză palmară și plantară) au fost fiecare legate de cancerul de esofag cu celule scuamoase și existența unei deficiențe nutriționale de molibden, zinc, seleniu și vitamina A. Bisfosfonații pot crește riscul la pacienții cu esofag Barrett. Pacienții cu cancer de cap și gât au un risc crescut de a face cancer de esofag cu celule scuamoase.

Din motive neclare, incidența cancerului de esofag cu celule scuamoase a scăzut într-o anumită măsură în ambele populații de negri și de albi din Statele Unite în ultimii 30 de ani, în timp ce rata adenocarcinomului a crescut în mod dramatic, în special în rândul bărbaților caucazieni (M:F

TABEL 49-1

CÂȚIVA FACTORI ETIOLOGICI POSIBILI IMPLICAȚI ÎN CANCERUL DE ESOFAG

Consumul excesiv de alcool
Fumatul
Alte carcinogene ingerate
Nitrați (transformați în nitriți)
Opiacee
Toxine fungice din legumele murate
Lezarea mucoasei de agenți fizici
Ceai fierbinte
Ingestia de leșie
Stricturi date de radiații
Acalazie cronică
Susceptibilitatea gazdei
Îngustare a esofagului cu glosită și deficiență de fier (sindrom Plummer-Vinson sau Paterson-Kelly)
Hiperkeratoză congenitală și leziuni pe palme și tălpi (tiloză palmară și plantară)
? Deficiențe nutriționale de seleniu, molibden, zinc și vitamina A
? Boală celiacă
Reflux gastric cronic (esofag Barrett) pentru adenocarcinom

Scanned with OKEN Scanner

6:1). Adenocarcinomul apare la nivelul esofagului distal în prezența refluxului gastric cronic și a metaplaziei gastrice a epiteliului (esofag Barrett), ce se întâlnește mai des la persoanele obeze. Adenocarcinomul apare la nivelul epiteliului columnar displazic situat în partea distală a esofagului. Înainte ca existența clară a neoplaziei să fie detectată, mutații aneuploide și ale p53 pot fi găsite la nivelul epiteliului displazic. Aceste adenocarcinoame sunt clinic asemănătoare adenocarcinomului gastric și sunt responsabile în momentul de față de > 70% dintre cancerele de esofag.

MANIFESTĂRI CLINICE

Aproximativ 10% dintre cancerele de esofag apar în treimea superioară a esofagului (esofag cervical), 35% în treimea medie și 55% în treimea inferioară. Carcinomul cu celule scuamoase și adenocarcinomul nu pot fi diferențiate radiologic sau endoscopic.

Disfagia progresivă și pierderea în greutate într-o perioadă scurtă sunt simptomele inițiale la cei mai mulți dintre pacienți. Disfagia apare inițial la alimente solide și progresează spre semisolide și lichide. În momentul în care aceste simptome apar, boala este de obicei incurabilă, deoarece dificultatea la înghițire nu apare decât când > 60% din circumferința esofagului este infiltrată cu cancer. Disfagia poate fi asociată cu durere la înghițire (odinofagie), durere ce iradiază la nivelul toracelui și/sau spate, regurgitare sau vărsături și pneumonie de aspirație. Cel mai des se extinde la ganglionii limfatici adiacenți și supraclaviculari, ficat, plămâni, pleură și oase. Fistulele traheoesofagiene pot să apară pe măsură ce boala avansează, ducând la o suferință puternică. La fel ca în cazul altor cancere cu celule scuamoase, poate să apară o hipercalcemie în absența metastazelor osoase, probabil de la PTHrP-ul (peptidul legat de parathormon) secretat de celulele tumorale.

DIAGNOSTIC

Tentativele de a face screening endoscopic și citologic pentru depistarea cancerului la pacienții cu esofag Barrett, ca o metodă eficientă de a detecta displazia de grad înalt, nu au prezentat rezultate pozitive în prognosticul persoanelor cu carcinom. Radiografiile cu contrast efectuate de obicei identifică în mod eficient leziuni pe esofag suficient de mari pentru a determina simptome. În contrast cu leiomioamele esofagiene benigne, care determină îngustarea esofagului cu păstrarea structurii normale a mucoasei, cancerul de esofag a arătat modificări neregulate, ulcerative la nivelul mucoasei în asociere cu o infiltrare în profunzime, ce produce o imagine ce seamănă cu acalazia. Tumorile potențial rezecabile, mici, sunt de obicei slab vizualizate în ciuda metodelor tehnice adecvate. Din această cauză, ar trebui efectuată o esofagoscopie la toți pacienții suspectați cu anomalii esofagiene, pentru a vizualiza tumora și pentru face o biopsie cu scopul de a confirma diagnosticul. Deoarece populația la risc de a face cancer cu celule scuamoase la nivelul esofagului (de exemplu, fumătorii și alcoolicii) au de asemenea un risc mare de a face cancer de plămân, de cap și de gât, ar trebui efectuată o evaluare endoscopică a laringelui, a traheei și a bronhiilor. O analiză minuțioasă a fundului stomacului (prin retroflexia endoscopului) este obligatorie de asemenea. Biopsiile de la nivelul tumorilor esofagului în o treime din cazuri nu au țesut malign, deoarece forcepsul de biopsie nu reușește să pătrundă suficient de mult în mucoasa normală ce a fost împinsă în fața cancerului. Trebuie luate mai multe biopsii pentru a crește șansele. Examinarea citologică în urma periajului tumoral completează biopsiile standard și ar trebui efectuată în mod curent. Extinderea tumorală la nivelul mediastinului și la nivelul ganglionilor paraaortici ar trebui evaluată prin CT al trunchiului și al abdomenului și prin ecoendoscopie. Tomografia cu emisie de pozitroni oferă o evaluare folositoare a rezecabilității, furnizând informații exacte în ceea ce privește extinderea la nivelul ganglionilor limfatici mediastinali.

TRATAMENT Cancerul de esofag

Prognosticul pacienților cu cancer de esofag este nefavorabil. Mai puțin de 5% dintre pacienți supraviețuiesc 5 ani de la diagnostic; cu toate acestea, managementul se concentrează pe controlul simptomelor. Rezecția chirurgicală a întregii tumori (ex. rezecție totală) este realizabilă doar în 45% dintre cazuri, cu celule tumorale reziduale frecvent prezente la nivelul marginilor de rezecție. Aceste esofagectomii au fost asociate cu o rată de mortalitate postoperatorie de 5% din cauza fistulelor anastomotice, a abceselor subfrenice și a complicațiilor respiratorii. Aproximativ 20% dintre pacienții care supraviețuiesc unei rezecții totale trăiesc 5 ani. Eficiența terapiei radiologice în primă fază (5 500-6 000 cGy) pentru cancerul cu celule scuamoase este similară chirurgiei radicale, scăzând morbiditatea perioperatorie a pacienților, dar adesea obținând o ameliorare mai puțin satisfăcătoare a simptomelor obstructive. Evaluarea chimioterapiei la pacienții cu cancer de esofag a fost împiedicată de ambiguitatea definiției „rezultatului" și de starea fizică alterată a pacienților tratați. Cu toate acestea, reducerea semnificativă a formațiunilor tumorale măsurabile a fost raportată la 15-25% dintre pacienții ce au fost tratați cu un singur chimioterapic și la 30-60% dintre pacienții tratați cu o combinație de medicamente ce include cisplatin. Combinația dintre chimioterapie și radioterapie ca metodă terapeutică inițială, singură sau urmată de tentativa de rezecare chirurgicală, pare să fie benefică. Dacă este administrată în paralel cu radioterapia, chimioterapia are o rată de supraviețuire mai bună față de radioterapia singură. Utilizarea chimioterapiei și a radioterapiei urmate

de rezecția esofagiană pare să prelungească supraviețuirea, așa cum reiese din câteva studii randomizate, de dimensiuni mici cu un grup de control, iar alte câteva studii sugerează că nu apare niciun beneficiu adițional când se efectuează și o intervenție chirurgicală, dacă a fost obținută o micșorare semnificativă a tumorii prin combinarea chimio- cu radioterapia.

În cazul pacienților cu cancer de esofag nerezecabil chirurgical, incurabil, problemele ce trebuie rezolvate sunt disfagia, malnutriția și managementul fistulelor traheobronșice. Metodele paliative includ dilatarea endoscopică repetată, amplasarea chirurgicală a unei gastrostomii sau jejunostomii pentru hidratare și alimentare și amplasarea endoscopică a unui stent metalic expansiv ce traversează tumora. Cauterizarea endoscopică a tumorii obstructive cu laser este cea mai promițătoare dintre metode.

TUMORI GASTRICE

ADENOCARCINOMUL GASTRIC

Incidență și epidemiologie

Din motive necunoscute, incidența și rata mortalității cancerului gastric a scăzut drastic în întreaga lume în ultimii 75 de ani. Rata de mortalitate prin cancer gastric în Statele Unite a scăzut la bărbați de la 28 la 5,8 la 100 000 de persoane, în timp ce la femei rata a scăzut de la 27 la 2,8 la 100 000 de persoane. Cu toate acestea, 21 000 de cazuri noi de cancer de stomac au fost diagnosticate în Statele Unite și 10 570 de americani au murit din cauza acestei boli în anul 2010. Incidența cancerului gastric a scăzut în lumea întreagă, dar rămâne ridicată în Japonia, China, Chile și Irlanda.

Riscul de a face cancer gastric este mai mare pentru cei cu un nivel socioeconomic scăzut. Migranții dintr-o țară cu incidență crescută într-una cu incidență scăzută își mențin susceptibilitatea de a face cancer gastric, în timp ce riscul urmașilor va fi aproximativ la fel cu cel al noii țări. Aceste descoperiri sugerează că expunerea la mediul înconjurător, ce începe probabil devreme în timpul vieții, este legată de dezvoltarea cancerului gastric, factorul principal incriminat fiind carcinogenii din alimentație.

Patologie

Aproximativ 85% dintre cancerele de stomac sunt adenocarcinoame, dintre care 15% sunt din cauza limfoamelor, a tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) și a leiomiosarcoamelor. Adenocarcinoamele gastrice pot fi împărțite în două categorii: *o formă difuză*, în care coeziunea celulară este absentă, astfel încât celulele individuale se infiltrează și subțiază peretele stomacului fără a forma o formațiune discretă, și *o formă intestinală*, caracterizată prin celule neoplazice capabile de coeziune, ce formează structuri tubulare asemănătoare glandelor. Cancerul difuz apare mai des la pacienții tineri, se dezvoltă în întreg stomacul (inclusiv cardia), determinând pierderea distensibilității peretelui gastric (așa numita linită aplastică sau aspect de „tub de sticlă") și are un prognostic mai nefavorabil. Cancerele difuze au legături intercelulare defecte, în principal ca o consecință a pierderii expresiei E-caderinei. Leziunile intestinale sunt frecvent ulcerative, cel mai des apar la nivelul antrului și al curburii mici a stomacului și sunt adesea precedate de un proces precanceros îndelungat, de obicei inițiat de o infecție cu *Helicobacter pylori*. În timp ce incidența cancerului difuz este similară la majoritatea populațiilor, forma intestinală tinde să predomine în regiunile geografice cu risc mare și este mai puțin probabil să apară în ariile unde frecvența cancerului gastric este în descreștere. Cu toate acestea, diferiți factori etiologici sunt probabil implicați în aceste două subtipuri. În Statele Unite, aproximativ 30% dintre cancerele gastrice au originea la nivelul stomacului distal, 20% apar în porțiunea mijlocie a stomacului și 37% în treimea proximală a stomacului. Restul de 13% implică tot stomacul.

Etiologie

Ingestia pe termen lung a unor concentrații mari de nitrați din preparate uscate, afumate și sărate pare să fie asociată cu un risc mai mare. Nitrații sunt considerați a fi convertiți în nitriți carcinogenici de bacterii (**Tabelul 49-2**). Astfel de bacterii ar putea fi introduse exogen prin ingestia preparatelor parțial digerate, ce sunt consumate din abundență de clasele socioeconomice sărace. Bacterii ca *H. pylori* ar putea, de asemenea, avea un efect în dezvoltarea cancerului prin gastrită cronică, scăderea acidității gastrice și prin creșterea bacteriană din stomac. Efectul eradicării *H. pylori* asupra riscului de a face cancer gastric în regiunile

TABEL 49-2

BACTERII CE TRANSFORMĂ NITRAȚII CA FACTOR CARE CAUZEAZĂ CANCERUL GASTRIC[a]

Surse exogene de bacterii ce transformă nitrații:
Alimente contaminate cu bacterii (întâlnită la clasele socioeconomice defavorizate, ce au o incidență mai mare a afecțiunii; diminuată prin păstrarea îmbunătățită a alimentelor și congelare)
? Infecția cu *Helicobacter pylori*
Factori endogeni care favorizează creșterea bacteriilor din stomac ce transformă nitrații:
Aciditatea gastrică scăzută
Intervenții chirurgicale gastrice anterioare (antrectomie) (perioadă de latență de 15-20 de ani)
Gastrită atrofică și/sau anemie pernicioasă
? Expunere prelungită la antagoniști ai receptorului H_2

[a] Ipoteză: nitrații din alimente sunt convertiți în nitriți carcinogenici de bacterii.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

cu incidență crescută este încă analizat. Scăderea acidității poate să apară când celulele producătoare de acid de la nivelul antrului gastric au fost îndepărtate pe cale chirurgicală pentru a controla ulcerul peptic benign sau când aclorhidria, gastrita atrofică și chiar anemia pernicioasă apar la persoanele în vârstă. Endoscopii repetate ale stomacului la pacienții cu gastrită atrofică au arătat o înlocuire a mucoasei gastrice normale cu celule de tip intestinal. Metaplazia intestinală poate să ducă la atipii celulare și eventual la neoplazie. Cum scăderea incidenței cancerului gastric în Statele Unite arată în primul rând o scădere a leziunilor de tip intestinal, ulcerative, distale, este ușor de înțeles că păstrarea adecvată a alimentelor și congelarea, disponibile pentru toate clasele socioeconomice, au dus la scăderea ingestiei bacteriilor exogene. *H. pylori* nu a fost asociată cu forma proximală, difuză a cancerului gastric.

Câțiva factori etiologici adiționali au fost asociați cu cancerul gastric. Ulcerele gastrice și polipii adenomatoși au fost ocazional suspectați, dar datele asupra relației cauză-efect sunt neconvingătoare. Diferențierea clinică insuficientă dintre ulcerele gastrice benigne și cancerele ulcerative mici ar putea conta parțial pentru această presupusă asociere. Prezența hipertrofiei puternice a pliurilor stomacului (boala Ménétrier), ce dă impresia existenței unor leziuni polipoide, a fost asociată cu o frecvență mare a transformărilor maligne; oricum această hipertrofie nu arată prezența polipilor adenomatoși adevărați. Persoanele cu grupa de sânge A au o incidență mai mare a cancerului gastric decât cele cu grupa O; această observație poate fi legată de diferențele date de secreția mucoasă, ce pot afecta protecția mucoasei împotriva carcinogenilor. O mutație transmisibilă a genei E-caderină (*CDH1*), moștenită pe cale autozomal dominantă și care codifică o proteină de adeziune celulară, a fost legată de o incidență crescută a cancerelor gastrice difuze la purtătorii tineri asimptomatici. Ulcerele duodenale nu sunt asociate cu cancer gastric.

Conform modelului stadial al carcinogenezei, mutațiile K-ras par să fie printre primele modificări în cancerul gastric intestinal. Expresia C-met este amplificată la aproximativ unul din cinci cazuri și se corelează cu un stadiu avansat. Aproximativ jumătate dintre tumorile de tip intestinal au mutații la nivelul genelor supresoare tumorale ca TP53, TP73, APC (*adenomatous polyposis coli*), TFF (*trefoid factor family*), DCC (*deleted in colon cancer*) și FHIT (*fragile histidine triad*). Supraexpresia cyclin E este asociată cu progresia displaziei. Modificările epigenetice (în special creșterea metilării) au fost corelate cu un risc crescut al invaziei. Beta-catenina a fost găsită în nucleul celulelor tumorale de la nivelul marginilor invazive.

Manifestări clinice

Cancerele gastrice, când sunt superficiale și tratabile chirurgical, de obicei sunt asimptomatice. Pe măsură ce tumorile devin mai mari, pacienții se plâng de un disconfort minor la nivelul abdomenului superior ce variază în intensitate de la sațietate postprandială imprecisă la durere persistentă severă. Anorexia, adesea asociată cu greață ușoară, este foarte întâlnită, dar nu este simptomul ce îi deranjează cel mai mult. Pierderea în greutate poate să apară, iar greața și vărsăturile sunt specifice tumorilor situate la nivelul pilorului; disfagia și sațietatea timpurie pot fi simptomele majore cauzate de leziuni difuze ce își au originea la nivelul cardiei. Nu există semne fizice în stadiul timpuriu. O formațiune abdominală palpabilă indică o creștere îndelungată și prevestește o extindere regională.

Cancerele gastrice se întind direct prin peretele gastric la țesutul perigastric, uneori până la organele adiacente precum pancreasul, colonul sau ficatul. Boala se întinde de asemenea prin limfatice sau prin extindere la nivelul suprafețelor peritoneale. Metastaze la nivelul ganglionilor limfatici intraabdominali și supraclaviculari apar frecvent, la fel și în cazul ganglionilor metastatici de la nivelul ovarelor (tumora Krukenberg), al regiunii periombilicale („nodulul Sister Mary Joseph") sau sacului Dougles (semnul Blumer la examinarea rectală sau vaginală); poate să apară de asemenea ascită malignă. Ficatul este cel mai întâlnit loc pentru extinderea hematogenă a tumorii.

Prezența anemiei, cauzată de deficiența de fier la bărbați, și a sângerării oculte în scaun, la ambele sexe, susține căutarea unei leziuni a tractului gastrointestinal. O examinare mai atentă este de o importanță sporită în cazul pacienților cu gastrită atrofică sau anemie pernicioasă. Caracteristici clinice neobișnuite, asociate cu adenocarcinoamele gastrice, includ tromboflebita migratorie, anemia hemolitică microangiopatică, keratoza seboreică difuză (așa-numitul semn Leser-Trélat) și acanthosis nigricans.

Diagnostic

O examinare radiografică cu dublu contrast este metoda de diagnostic cea mai simplă pentru evaluarea pacientului cu simptome epigastrice. Utilizarea metodei cu dublu contrast ajută în detectarea leziunilor mici prin scoaterea în evidență a detaliilor mucoasei. Stomacul ar trebui dilatat la un moment dat în timpul fiecărei examinări radiologice, deoarece o distensibilitate scăzută poate fi singurul semn al unui cancer infiltrativ difuz. Cu toate că ulcerele gastrice pot fi detectate corect de timpuriu, diferențierea radiologică dintre leziunile benigne și cele maligne este dificilă. Localizarea anatomică a unui ulcer nu este în sine un indiciu pentru prezența sau absența unui cancer.

Ulcerele gastrice ce par benigne la radiografie prezintă câteva probleme importante. Unii clinicieni cred că gastroscopia nu este obligatorie dacă semnele radiografice sunt tipic benigne, dacă se poate observa o vindecare completă la radiografie în șase săptămâni și dacă o radiografie de verificare efectuată la câteva luni arată normal. Cu toate acestea, recomandăm biopsie endoscopică și periaj citologic pentru toți pacienții cu ulcer gastric pentru a exclude o tumoră malignă. Ulcerele gastrice maligne trebuie să fie diagnosticate înainte de a infiltra țesuturile înconjurătoare, deoarece

TABEL 49-3

STADIALIZAREA CANCERULUI GASTRIC

STADIU	TNM	CARACTERISTICI	DATE DE LA ACS	
			NR. DE CAZURI, %	SUPRAVIEȚUIRE LA 5 ANI, %
0	T_{is}N0M0	Nodul negativ; limitat la mucoasă	1	90
IA	T1N0M0	Nodul negativ; invazia laminei propria sau a submucoasei	7	59
IB	T2N0M0 T1N1M0	Nodul negativ; invazia musculării proprii	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0	Nodul pozitiv; invazia trece de mucoasă, dar rămâne la nivelul peretelui	17	29
		sau		
	T3N0M0	Nodul negativ; extindere ce trece de perete		
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Nodul pozitiv; invazia musculării proprii sau depășește peretele	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Nodul negativ; infiltrarea țesutului înconjurător	14	9
IIIC	T4N2-3M0 T3N3M0	>3 ganglioni pozitivi; invadarea seroasei sau a structurilor adiacente 7 sau mai mulți ganglioni pozitivi; pătrunde în perete fără a invada seroasa sau structurile adiacente		
IV	T4N2M0	Ganglion pozitiv; infiltrarea țesutului înconjurător	30	3
		sau		
	T1-4N0-2M1	Metastaze la distanță		

Abrevieri: ACS, American Cancer Society; TNM, tumoră, nodul, metastază.

rata de vindecare a leziunilor timpurii limitate la mucoasă sau submucoasă este de > 80%. Cum cancerele gastrice sunt dificil de diferențiat clinic sau radiologic de limfoamele gastrice, biopsiile endoscopice ar trebui efectuate cât mai în profunzime, din cauza localizării la nivelul submucoasei a tumorilor limfatice.

Stadializarea cancerelor gastrice este prezentată în Tabelul 49-3.

TRATAMENT Adenocarcinomul gastric

Îndepărtarea chirurgicală totală a tumorii cu rezecția ganglionilor limfatici adiacenți este singura metodă de vindecare. Cu toate acestea, acest lucru este posibil la mai puțin de o treime dintre pacienți. O gastrectomie subtotală este tratamentul de elecție în cazul pacienților cu tumori distale, în timp ce gastrectomia totală sau subtotală este indicată în cazul tumorilor proximale. Includerea extirpării extinse a ganglionilor limfatici în aceste proceduri pare să confere un risc în plus în apariția complicațiilor, fără a crește supraviețuirea. Prognosticul rezecției chirurgicale complete depinde de gradul infiltrării tumorale la nivelul peretelui stomacului și este influențată negativ de ganglionii limfatici regionali implicați, invazia vasculară și conținutul ADN anormal (aneuploidie), caracteristici găsite la majoritatea pacienților americani. Drept rezultat, probabilitata de a supraviețui la 5 ani pentru cei 25-30% dintre pacienții care au suportat rezecția completă este de aproximativ 20% pentru tumorile distale și < 10% pentru tumorile proximale, cu recurențe repetate cel puțin 8 ani de la intervenție. În absența ascitei sau a metastazelor extinse hepatice sau peritoneale, chiar și pacienților a căror boală se crede a fi incurabilă chirurgical ar trebui să li se rezece leziunea primară. Reducerea mărimii tumorii este cea mai bună metodă paliativă și ar putea crește probabilitatea de a avea beneficii de pe urma unor terapii ulterioare.

Adenocarcinomul gastric este o tumoră relativ radiorezistentă și un control adecvat al tumorii primare necesită doze de radiații externe ce depășesc toleranța structurilor înconjurătoare precum mucoasa intestinală și măduva spinării. Astfel că rolul principal al radioterapiei a fost scăderea durerii. Radioterapia singură, după o rezecție completă, nu prelungește supraviețuirea. În cazul tumorilor nerezecabile situate în epigastru, pacienții tratați cu 3 500-4 000 cGy nu au trăit mai mult decât pacienții ce nu au primit radioterapie; cu toate acestea, supraviețuirea a fost prelungită puțin când a fost administrată o combinație între 5-fluorouracil (5-FU) și leucovorin și radioterapie (supraviețuire la 3 ani 50%, vs. 41% doar cu radioterapie). În cadrul clinic, 5-FU ar putea fi folosit pentru a crește radiosensibilitatea.

Administrarea combinațiilor de medicamente citotoxice pacienților cu cancer gastric avansat a fost asociată cu un răspuns parțial în 30-50% dintre cazuri; aceștia par să fi avut beneficii în urma tratamentului. Astfel de combinații de medicamente au în compoziție în general

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

cisplatin cu epirubicin sau docetaxel şi perfuzie de 5-FU sau irinotecan. În ciuda acestei rate de răspuns încurajatoare, remisiunile complete sunt rare, răspunsul parţial este trecător şi influenţa totală a terapiei cu mai multe medicamente asupra supravieţuirii este neclară. Utilizarea chimioterapiei adjuvante singure, după rezecţia completă a cancerului gastric, a îmbunătăţit supravieţuirea foarte puţin. Cu toate acestea, combinaţia chimioterapie înainte şi după operaţie (tratament perioperator), la fel şi chimioterapia postoperatorie combinată cu radioterapie reduc rata recurenţei şi prelungesc supravieţuirea.

LIMFOMUL GASTRIC PRIMAR

Limfomul primar al stomacului este relativ rar, acesta reprezentând < 15% dintre afecţiunile maligne gastrice şi aproximativ 2% dintre limfoame. Stomacul este, în orice caz, locul extraganglionar cel mai frecvent pentru limfoame şi limfomul gastric a crescut în frecvenţă în ultimii 30 de ani. Boala este dificil de diferenţiat clinic de adenocarcinoamele gastrice; ambele tumori sunt cel mai des diagnosticate în a şasea decadă de viaţă, se prezintă cu durere epigastrică, saţietate timpurie şi oboseală generalizată şi sunt adesea caracterizate de ulceraţii cu un aspect al mucoasei neregulat şi îngroşat la examenul radiologic cu contrast. Diagnosticul limfoamelor gastrice poate fi făcut ocazional prin periaj citologic al mucoasei gastrice, dar de obicei necesită o biopsie prin gastroscopie sau laparotomie. Eşecul biopsiilor gastrice în detectarea limfomului într-un anumit caz nu ar trebui să fie interpretat ca fiind decisiv, din cauză că biopsiile superficiale ar putea rata infiltratul limfoid din profunzime. Patologia macroscopică a limfoamelor gastrice ar putea mima adenocarcinoamele, constând ori dintr-o formaţiune ulcerată voluminoasă, localizată la nivelul corpului sau al antrului, ori dintr-un proces difuz ce se întinde la nivelul întregii submucoase gastrice şi chiar la nivelul duodenului. Microscopic, majoritatea vastă a tumorilor limfatice gastrice sunt limfoame non-Hodgkin cu celule B; boala Hodgkin, ce implică stomacul, este extrem de rară. Histologic, aceste tumori pot să varieze de la procese superficiale, bine diferenţiate [ţesut limfoid asociat mucoasei (MALT)], până la limfoame cu celule mari, de grad înalt. La fel ca adenocarcinomul gastric, infecţia cu *H. pylori* creşte riscul apariţiei limfoamelor gastrice în general şi a limfoamelor MALT în particular. Limfoamele gastrice se extind iniţial la nivelul ganglionilor limfatici regionali (adesea la nivelul inelului lui Waldeyer) şi apoi pot disemina. Limfoamele gastrice sunt stadializate ca oricare alte limfoame.

TRATAMENT Limfomul gastric primar

Limfomul gastric primar poate beneficia de tratament mult mai eficient ca adenocarcinomul gastric, lucru ce subliniază importanţa diagnosticării corecte. Tratamentul cu antibiotice pentru eradicarea infecţiei cu *H. pylori* a dus la scăderea cu aproximativ 75% a incidenţei limfoamelor MALT gastrice şi ar trebui luată în considerare înaintea chirurgiei, radioterapiei sau chimioterapiei la pacienţii cu astfel de tumori. Absenţa răspunsului la un astfel de tratament antimicrobian a fost legată de o anomalie cromozomială specifică, t(11;18). Pacienţii care au răspuns la tratament ar trebui evaluaţi periodic prin endoscopie deoarece este neclar dacă porţiunea neoplazică a fost eliminată sau doar supresată, cu toate că răspunsul la tratamentul antimicrobian este foarte durabil. Gastrectomia subtotală, de obicei urmată de o combinaţie de chimioterapice, a condus la o rată de supravieţuire la 5 ani de 40-60% la pacienţii cu limfoame de grad înalt localizate. A fost scoasă în evidenţă nevoia unei metode chirurgicale majore, în special la pacienţii cu dovezi radiologice preoperatorii ale afectării ganglionilor, la care chimioterapia [CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină şi prednison)] plus rituximab este un tratament eficient. Un rol al radioterapiei nu este definit, deoarece cele mai multe recidive apar în locuri îndepărtate de localizarea iniţială.

SARCOMUL GASTRIC (NONLIMFOID)

Leiomiosarcoamele şi GIST reprezintă până la 1-3% dintre neoplasme. Cel mai des apar la nivelul peretelui anterior şi posterior al fundului gastric şi adesea ulcerează şi sângerează. Chiar şi leziunile care par benigne la examinarea histologică s-ar putea comporta ca un neoplasm. Aceste tumori invadează rar organele adiacente şi în mod tipic nu metastazează la nivelul ganglionilor limfatici, dar pot disemina la nivelul ficatului şi al plămânilor. Tratamentul de elecţie este rezecţia chirurgicală. Chimioterapia combinată ar trebui rezervată pacienţilor cu afectare metastatică. Toate aceste tumori ar trebui analizate pentru mutaţii la nivelul receptorului c-kit. GIST nu răspund la chimioterapia convenţională; totuşi, aproximativ 50% dintre pacienţi au un răspuns obiectiv şi o supravieţuire prelungită când sunt trataţi cu imatinib mesylate (Gleevec) (400-800 mg p.o. zilnic), un inhibitor selectiv al receptorului c-kit al tirozin kinazei. Mulţi pacienţi cu GIST ale căror tumori au devenit refractare la imatinib beneficiază ulterior de sunitinib (Sutent), alt inhibitor al c-kit al tirozin kinazei.

CANCERUL COLORECTAL

INCIDENŢĂ

Cancerul intestinului gros este a doua cauză, după cancerul de plămâni, responsabilă de decese în Statele Unite: 142 570 de noi cazuri au apărut în 2010 şi 51 370 de decese au fost din cauza cancerului colorectal. Incidenţa a scăzut

semnificativ în ultimii 20 de ani, probabil datorită metodelor de screening susținute și mult mai ușor acceptate. În mod similar, mortalitatea din Statele Unite a scăzut cu aproximativ 25%, datorită în principal tratamentului îmbunătățit și a descoperirii timpurii.

POLIPII ȘI PATOGENEZA MOLECULARĂ

Cele mai multe cancere colorectale, indiferent de etiologie, se formează de la nivelul polipilor adenomatoși. Un polip este o excrescență vizibilă ce apare la suprafața mucoasei și poate fi clasificată din punct de vedere patologic ca hamartom nonneoplazic (polip juvenil), o proliferare hiperplazică a mucoasei (polip hiperplazic) sau un polip adenomatos. Doar adenoamele sunt clar premaligne și doar o minoritate dintre acestea devin canceroase. Polipii adenomatoși pot fi găsiți la nivelul colonului la aproximativ 30% dintre persoanele de vârstă mijlocie și la aproximativ 50% dintre persoanele în vârstă; cu toate acestea, < 1% dintre polipi devin maligni. Cei mai mulți polipi nu prezintă niciun simptom și rămân nedetectați clinic. Sângerarea ocultă în scaun este prezentă la < 5% dintre pacienții cu polipi.

Un număr de modificări moleculare sunt observate la polipii adenomatoși, la formațiunile displazice și la polipii ce conțin zone microscopice cu celule tumorale (cancer *in situ*), ceea ce reflectă un proces în mai mulți pași al evoluției mucoasei colonice normale către un cancer invaziv ce pune viața în pericol. Aceste stadii de dezvoltare ale carcinogenezei includ, dar nu sunt restrânse la ele, mutații punctuale ale protooncogenelor k-ras, hipometilarea ADN-ului, ce activează gena, pierderea de ADN (pierderi alelice) la nivelul locusului unei gene supresoare de tumori (gena APC – *adenomatous polyposis gene*) pe brațul lung al cromozomului 5 (5q21), pierdere alelică la nivelul locusului unei gene supresoare de tumori localizată la nivelul cromozomului 18q [deleții la nivelul genei cancerului colorectal (DCC)] și pierderi alelice de la nivelul cromozomului 17p, asociate cu mutații ale genei supresoare de tumori p53. Cu toate acestea, modelul de proliferare alterat al mucoasei colonice, ce duce la formarea unui polip și apoi a unui cancer, ar putea include activarea defectuoasă a unei oncogene urmată și legată de pierderea genelor care în mod normal suprimă formarea tumorii. Rămâne de cercetat dacă aberațiile genetice apar întotdeauna într-o anumită ordine. Bazat pe acest model, cancerul se consideră că apare doar la acei polipi la care apar cele mai multe (dacă nu toate) dintre aceste mutații.

Clinic,probabilitatea ca un polip adenomatos să se transforme în cancer depinde de aspectul macroscopic al formațiunii, de caracteristicile sale histologice și de mărimea ei. Polipii adenomatoși pot fi pediculați (cu bază îngustă de implantare și ax lung) sau sesili (cu bază largă). Cancerul apare mai frecvent la nivelul polipilor sesili. Histologic, polipii adenomatoși pot fi tubulari, viloși (papilari) sau tubuloviloși. Adenoamele viloase, din care cele mai multe sunt sesile, devin maligne de trei ori mai frecvent decât cele tubulare. Probabilitatea ca orice formațiune polipoidă de la nivelul intestinului gros să conțină cancer invaziv este legată de mărimea polipului, fiind neglijabilă (< 2%) în cazul formațiunilor < 1,5 cm, intermediară (2-10%) în cazul formațiunilor de 1,5-2,5 cm și substanțială (10%) în cazul formațiunilor > 2,5 cm.

În timpul detectării unui polip adenomatos, ar trebui vizualizat endoscopic sau radiologic tot intestinul gros, deoarece o treime dintre cazuri prezintă formațiuni sincrone. Colonoscopia ar trebui repetată periodic, chiar în absența unei malignități documentate anterior, deoarece astfel de pacienți au o probabilitate de 30-50% de a dezvolta un alt adenom și au un risc mai mare decât riscul mediu de a dezvolta un cancer colorectal. Polipii adenomatoși au nevoie de > 5 ani pentru a crește până să devină simptomatici; trebuie efectuată o colonoscopie o dată la cel mult 3 ani.

ETIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

Factorii de risc implicați în dezvoltarea cancerului colorectal sunt enumerați în **Tabelul 49-4**.

Alimentația

Cauzele care au dus la apariția celor mai multe cancere de intestin gros par să fie legate de factorii de mediu. Afecțiunea apare mai des la populația cu un statut socioeconomic ridicat din zonele urbane. Mortalitatea din cauza cancerului colorectal este direct corelată cu consumul de calorii pe persoană, proteinele din carne, grăsimile și uleiurile alimentare, precum și cu creșterea concentrației de colesterol seric și cu mortalitatea din bolile coronariene. Variațiile geografice ale incidenței nu sunt legate de diferențele genetice, astfel că grupurile migratoare tind să preia incidența cancerului de intestin gros din țările adoptive. Mai mult decât atât, grupurile de populații precum mormonii și adventiștii de ziua a șaptea, al căror stil de viață și obiceiuri alimentare diferă într-o anumită măsură de cele ale celor din jur, au o incidență și mortalitate mai mici decât cele așteptate pentru cancerul colorectal. Incidența cancerului

TABEL 49-4

FACTORI DE RISC IMPLICAȚI ÎN DEVOLTAREA CANCERULUI COLORECTAL

Alimentație: grăsimi animale
Sindroame ereditare (moștenite autozomal dominant)
Polipoza colonică
Sindroame nonpolipozice (sindromul Lynch)
Boala inflamatorie intestinală
Bacteriemie cu *Streptococcus bovis*
Ureterosigmoidostomie
? Fumatul

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

colorectal a crescut în Japonia de când țara a adoptat o alimentație asemănătoare cu cea „vestică". Cel puțin trei ipoteze au fost propuse pentru a explica relația cu alimentația, niciuna nefiind satisfăcătoare.

Grăsimile animale

O ipoteză este aceea că ingerarea de grăsimi animale din carnea roșie și carnea preparată duce la o creștere a anaerobilor în microflora intestinală, ce transformă acizii biliari normali în carcinogeni. Această ipoteză îndrăzneață este susținută de câteva cercetări ce au observat că există cantități crescute de anaerobi fecali în scaun la pacienții cu cancer colorectal. Alimentația bogată în grăsimi animale (nu vegetale) este, de asemenea, asociată cu colesterol seric crescut, ce este asociat cu un risc crescut pentru dezvoltarea adenoamelor colorectale și a cancerelor.

Rezistența la insulină

Numărul mare de calorii din alimentația vestică împreună cu sedentarismul au fost asociate cu o prevalență mai mare a obezității. Persoanele obeze dezvoltă rezistență la insulină cu niveluri crescute ale insulinei în sânge, ce duce la concentrații mai mari ale factorului de creștere de tip insulinic 1 (IGF-1). Acest factor de creștere pare că stimulează proliferarea mucoasei intestinale.

Fibrele

Contrar a ceea ce s-a crezut anterior, rezultatele trialurilor randomizate și a studiilor caz-control au eșuat în a arăta vreo valoare a alimentelor bogate în fibre sau a dietelor bogate în fructe și legume în prevenția adenoamelor colorectale recurente sau în dezvoltarea cancerului colorectal. Totuși, importanța dovezilor epidemiologice arată că alimentația este factorul etiologic principal al cancerului colorectal, în special alimentația bogată în grăsimi animale și în calorii.

FACTORII EREDITARI ȘI SINDROAMELE

Până la 25% dintre pacienții cu cancer colorectal au un istoric familial în ceea ce privește boala, fapt ce sugerează o predispoziție ereditară. Cancerele de intestin gros moștenite pot fi împărțite în două grupe principale: sindroamele polipozice rare, dar cele mai bine studiate, și sindroamele nonpolipozice mai des întâlnite (Tabelul 49-5).

Polipoza colonică

Polipoza colonică (polipoza familială a colonului) este o afecțiune rară, caracterizată prin prezența a mii de polipi adenomatoși la nivelul întregului intestin gros. Este transmisă autozomal dominant; rarii pacienții ce nu au istoric familial fac probabil această boală din cauza unei mutații spontane. Polipoza colonică este asociată cu o deleție la nivelul brațului lung al cromozomului 5 [inclusiv *APC* (gena polipozei colonice adenomatoase)] și la nivelul celulelor neoplazice (mutații somatice) și la nivelul celulelor normale (mutații transmisibile). Pierderea materialului genetic (pierdere alelică) duce la absența genelor supresoare tumorale ale căror produse proteice ar inhiba în mod normal creșterea tumorală. Prezența țesutului moale și a tumorilor osoase, a hipertrofiei congenitale a epiteliului pigmentar retinian, a tumorilor desmoide mezenterice și a cancerelor ampulare în plus față de polipii colonici caracterizează un grup distinct al polipozelor colonice cunoscut ca *sindromul Gardner*. Prezența tumorilor maligne la nivelul sistemului

TABEL 49-5

SINDROAMELE POLIPOZICE GASTROINTESTINALE EREDITARE (AUTOZOMAL DOMINANTE)

SINDROM	DISTRIBUȚIA POLIPILOR	TIPUL HISTOLOGIC	POTENȚIALUL DE MALIGNITATE	LEZIUNI ASOCIATE
Polipoza adenomatoasă familială	Intestin gros	Adenom	Frecvent	Niciuna
Sindromul Gardner	Intestin subțire și gros	Adenom	Frecvent	Osteoame, fibroame, lipoame, chisturi epidermoide, cancere ampulare, hipertrofie congenitală a epiteliului pigmentar retinian
Sindromul Turcot	Intestin gros	Adenom	Frecvent	Tumori craniene
Sindromul nonpolipozic (sindromul Lynch)	Intestin gros (frecvent proximal)	Adenom	Frecvent	Tumori endometriale și ovariene
Sindromul Peutz-Jeghers	Intestin subțire și gros, stomac	Hamartom	Rar	Pigmentare mucocutantă; tumori ale ovarului, ale sânului, ale pancreasului, ale endometrului
Polipoză juvenilă	Intestin subțire și gros, stomac	Hamartom, rar se transformă în adenom	Rar	Anomalii congenitale diverse

nervos central ce însoțește polipoza colonică definește *sindromul Turcot*. Polipoza colonică din toate aceste afecțiuni este rar prezentă înainte de pubertate, dar până la vârsta de 25 de ani sunt evidente în general la persoanele afectate. Dacă polipoza nu este tratată chirurgical, cancerul colorectal va apărea la aproximativ toți pacienții înainte de vârsta de 40 de ani. Polipoza colonică apare în urma unui defect la nivelul mucoasei colonice, ce duce la o proliferare anormală și la mecanisme alterate de reparare ale ADN-ului. Odată ce sunt detectați polipi multipli, pacienții ar trebui să se supună unei colectomii totale. Terapia medicamentoasă cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) precum sulindac și inhibitorii ciclooxigenazei 2 precum celecoxib pot scădea numărul și mărimea polipilor la pacienții cu polipoză colonică; cu toate acestea, acest efect asupra polipilor este doar temporar și AINS nu s-au dovedit a reduce riscul de cancer. Colectomia rămâne tratamentul/prevenția indicat(ă). Descendenții pacienților cu polipoză colonică, care adesea sunt la prepubertate când părinții sunt diagnosticați, au un risc de 50% de a face această boală premalignă și ar trebui urmăriți cu grijă anual printr-o sigmoidoscopie flexibilă până la vârsta de 35 de ani. Proctosigmoidoscopia este o metodă de screening suficientă, deoarece polipii tind să fie distribuiți în mod uniform de la cec la anus, astfel că metodele mai invazive și scumpe precum colonoscopia sau clisma cu bariu nu sunt necesare. Testarea de sânge ocult în scaun este o metodă de screening necorespunzătoare. O metodă alternativă pentru identificarea purtătorilor este testarea ADN-ului din celulele mononucleare din sângele periferic pentru prezența genei APC mutante. Identificarea unei astfel de mutații transmisibile poate conduce la un diagnostic definitiv înaintea apariției polipilor.

Cancerul colonic nonpolipozic ereditar

Cancerul colonic nonpolipozic ereditar (HNPCC), cunoscut ca sindromul Lynch, este o altă afecțiune transmisibilă autozomal dominantă. Este caracterizată prin prezența a trei sau mai multe rude cu cancer colorectal diagnosticate histologic, una dintre ele fiind rudă de gradul întâi cu celelalte două, prin unul sau mai multe cazuri de cancer colorectal diagnosticate înainte de vârsta de 50 de ani în familie și cancer colorectal ce afectează cel puțin două generații. În contrast cu polipoza colonică, HNPCC este asociată cu o frecvență ridicată neobișnuită a cancerului ce apare la nivelul intestinului gros proximal. Vârsta mediană pentru apariția adenocarcinoamelor este < 50 de ani, cu 10-15 ani mai devreme decât media în populația generală. În ciuda unui aspect histologic slab diferențiat, tumorile de colon proximal din HNPCC au un prognostic mai bun față de tumorile sporadice la pacienții cu vârste similare. Familiile cu HNPCC au adesea persoane cu cancere primare multiple; asocierea dintre cancerul colorectal și cancerul ovarian sau endometrial este des întâlnită la femei. Se recomandă ca membrii acestor familii să facă colonscopie bianual începând cu vârsta de 25 de ani, cu ecografie pelviană repetată și biopsie endometrială în cazul femeilor afectate; o astfel de strategie de screening încă nu a fost acceptată. HNPCC este asociată cu mutații transmisibile ale mai multor gene, în special *hMSH2* de la nivelul cromozomului 2 și *hMLH1* de la nivelul cromozomului 3. Aceste mutații conduc la erori ale replicării ADN-ului și se crede că duc la o instabilitate a ADN-ului din cauza reparării defectuoase a împerecherii greșite (mismatch) a ADN-ului, ce rezultă într-o creștere celulară anormală și dezvoltarea tumorală. Testarea celulelor tumorale prin analiza moleculară a ADN-ului sau prin colorația imunohistochimică a țesutului fixat în parafină pentru „instabilitatea microsatelită" [modificări secvențiale ce reflectă repararea defectuoasă a împerecherilor greșite (mismatch)] la pacienții sub vârsta de 50 de ani cu cancer colorectal și un istoric familial pozitiv pentru cancer colorectal și endometrial ar putea identifica probandul cu HNPCC.

BOALA INTESTINALĂ INFLAMATORIE

(Cap. 17) Cancerul intestinului gros are o incidență crescută la pacienții cu boală intestinală inflamatorie (BII) de lungă durată. Cancerele se dezvoltă mai des la pacienții cu colită ulcerativă decât la cei cu colită granulomatoasă, dar această idee ar putea rezulta din dificultatea ocazională de a diferenția cele două afecțiuni. Riscul de a face cancer colorectal la un pacient cu BII este relativ mic în timpul primilor 10 ani de boală, dar apoi pare să crească la o rată de aproximativ 0,5%-1% pe an. Cancerul ar putea să apară la 8-30% dintre pacienții cu vârsta peste 25 de ani. Riscul este mai mare la pacienții tineri cu pancolită.

Supravegherea cancerului la pacienții cu BII este nesatisfăcătoare. Simptome precum diareea cu sânge, crampele abdominale și ocluzia, ce pot semnaliza apariția cancerului, sunt similare cu simptomele cauzate de o criză a bolii subiacente. La pacienții cu un istoric al BII ce durează ≥ 15 ani și continuă să facă exacerbări, îndepărtarea chirurgicală a colonului poate reduce semnificativ riscul de a face cancer și, de asemenea, poate elimina organul-țintă al bolii gastrointestinale cronice subiacente. Valoarea acestor metode de supraveghere precum colonosocopia cu biopsii din mucoasă și periajul, în cazul persoanelor mai puțin simptomatice cu BII cronică, este incert. Lipsa omogenității în ceea ce privește criteriile patologice ce definesc displazia și absența datelor că o astfel de supraveghere reduce apariția cancerelor letale au făcut din această practică costisitoare un subiect de controverse.

ALTE AFECȚIUNI CU RISC CRESCUT

Bacteriemia cu Streptococcus bovis

Din motive necunoscute, persoanele care dezvoltă endocardită sau septicemie din cauza acestei bacterii fecale au o incidență crescută a tumorilor colorectale oculte și, posibil,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

a cancerelor gastrointestinale superioare de asemenea. Este recomandabil screening-ul endoscopic sau radiologic.

Fumatul

Fumatul este legat de dezvoltarea adenoamelor colorectale, în special după > 35 de ani de fumat. Nu a fost propusă încă nicio explicație biologică.

PROFILAXIA PRIMARĂ

Câteva substanțe administrate oral au fost evaluate ca posibile inhibitoare ale cancerului de colon. Cele mai eficiente clase de agenți chimiopreventivi sunt aspirina și alte AINS, ce se crede că suprimă proliferarea celulară prin inhibarea sintezei prostaglandinelor. Utilizarea curentă de aspirină reduce riscul adenoamelor, al cancerelor colonice și al decesului din cauza cancerului de intestin gros; un astfel de obicei pare, de asemenea, că scade probabilitatea de a dezvolta adenoame premaligne ulterioare în urma tratamentului unui cancer de colon avut anterior. Acest efect al aspirinei asupra carcinogenezei colonice crește odată cu durata utilizării și cu doza medicamentului. Suplimentele alimentare cu acid folic și cele cu calciu reduc riscul polipilor adenomatoși și al cancerelor colorectale în studiile caz-martor. Efectul vitaminei D ca o metodă de chimioprevenție este în studiu. Vitaminele antioxidante precum acidul ascorbic, tocoferolii și β-carotenii sunt ineficienți în reducerea incidenței adenoamelor ulterioare la pacienții cărora li s-a extirpat un adenom colonic. Tratamentul de substituțire a estrogenilor a fost asociat cu o scădere a riscului de apariție a cancerului de colon la femei, posibil datorită unui afect asupra sintezei și compoziției acizilor biliari sau prin scăderea sintezei IGF-1. Altfel, reducerea inexplicabilă a mortalității prin cancer colorectal la femei poate fi explicată prin utilizarea răspândită a înlocuitorilor de estrogen la persoanele aflate în postmenopauză.

SCREENING

Rațiunea programelor de screening al cancerului colorectal este de a identifica de timpuriu cancerele localizate, superficiale la persoanele asimptomatice, ceea ce va crește rata vindecării chirurgicale. Astfel de programe de screening sunt importante pentru persoanele care au istoric familial al existenței bolii la rudele de gradul întâi. Riscul relativ pentru dezvoltarea cancerului colorectal crește la 1,75 la aceste persoane și poate fi chiar mai mare dacă rudele au fost afectate înainte de vârsta de 60 de ani. Utilizarea anterioară a proctosigmoidoscopiei ca metodă de screening s-a bazat pe observația că 60% dintre leziunile timpurii sunt localizate la nivelul rectosigmoidului. Cu toate acestea, din motive necunoscute, numărul cancerelor de intestin gros ce apar la nivelul rectului a fost în scădere în ultimele decade, cu o creștere similară a numărului cancerelor de la nivelul colonului descendent proximal. Ca atare, potențialul proctosigmoidoscopiei rigide de identificare a unui număr suficient de neoplasme asimptomatice pentru a fi o procedură cost-eficientă a fost contestată. Colonoscopiile cu fibră optică, flexibilă le permit operatorilor instruiți să vizualizeze colonul până la 60 de cm, lucru ce îmbunătățește capacitatea de a detecta cancerul. Cu toate acestea, metoda încă lasă prima jumătate a intestinului gros necercetată.

Cele mai multe programe ce urmăresc identificarea timpurie a cancerelor colorectale s-au concentrat pe examinarea digitală a rectului și pe testarea sângerării oculte din scaun. Examinarea digitală ar trebui să facă parte din evaluarea de rutină la adulții cu vârsta peste 40 de ani, servind ca un test screening pentru cancerul de prostată la bărbați, o componentă a examinării pelviene la femei și ca o metodă ieftină pentru detectarea formațiunilor de la nivelul rectului. Descoperirea testului Hemocult a facilitat în mod evident detectarea sângelui ocult în scaun. Din păcate, chiar când este efectuat în mod corect, testul Hemocult prezintă limitări majore pentru o metodă de screening. Aproximativ 50% dintre pacienții cu cancer colorectal documentat au testul Hemocult negativ, lucru corelat cu sângerarea intermitentă specifică acestor tumori. Când au fost testate în studii randomizate pe pacienți asimptomatici, 2-4% au avut teste Hemocult pozitive. Cancerele colorectale au fost descoperite în < 10% dintre cazurile cu „teste pozitive", iar la alți 20-30% au fost descoperiți polipi benigni. Cu toate acestea, cancerele colorectale nu vor putea fi descoperite la cele mai multe persoane asimptomatice cu sânge ocult în scaun. Oricum, persoanele care au un test Hemocult pozitiv efectuat în mod obișnuit necesită o evaluare medicală suplimentară, inclusiv sigmoidoscopie, clismă cu bariu și/sau colonoscopie – proceduri ce nu sunt doar neconfortabile și costisitoare, dar asociază de asemenea un risc minor pentru complicații semnificative. Costul adăugat al acestor studii ar fi justificabil dacă numărul mic de pacienți descoperit cu neoplasme oculte în urma screening-ului cu teste Hemocult ar avea un prognostic mai bun și o supraviețuire prelungită. Studiile controlate prospective au arătat o reducere semnificativă statistic a mortalității prin cancer colorectal la persoanele supuse unui screening anual. Cu toate acestea, beneficiul a apărut abia după > 13 ani de urmărire și a fost foarte costisitor în a-l obține, deoarece toate testele pozitive (dintre care cele mai multe erau fals-pozitive) au fost urmate de colonoscopie. Mai mult decât atât, aceste colonoscopii au creat cel mai probabil o oportunitate de a preveni cancerul prin rezecția polipilor adenomatoși potențiali premaligni, astfel că eventuala apariție a cancerului a fost redusă cu 20% în grupul ce a fost supus screening-ului anual.

Metodele de screening pentru cancerul de intestin gros la persoanele asimptomatice rămân nesatisfăcătoare. Complianța în ceea ce privește orice strategie de screening a populației generale este mică. În prezent, American Cancer

Society recomandă screening anual cu teste Hemocult și sigmoidoscopie flexibilă la fiecare 5 ani, începând cu vârsta de 50 de ani pentru persoanele asimptomatice ce nu au niciun factor de risc pentru cancerul colorectal și a aprobat de asemenea o „examinare totală a colonului" (colonoscopie sau clismă baritată cu dublu contrast) la fiecare 10 ani, ca o alternativă pentru testele Hemocult cu sigmoidoscopie flexibilă periodică. Colonscopia, s-a observat că este superioară clismei baritate cu dublu contrast și, de asemenea, că are o sensibilitate mai mare în detectarea adenoamelor viloase sau displazice sau a cancerelor decât metoda care folosește testarea sângerării oculte din scaun și decât sigmoidoscopia flexibilă. Rămâne neclar când va fi cost-eficientă colonoscopia efectuată la fiecare 10 ani, începând cu vârsta de 50 de ani, și dacă va fi înlocuită de metodele radiologice sofisticate („colonsocopie virtuală") ca metodă de screening. Sunt necesare mai multe metode de screening eficiente, probabil profitând de modificările moleculare care au fost descrise la aceste tumori. Analiza ADN-ului din scaun pentru mutații multiple asociate cu cancerul colorectal este în studiu.

CARACTRISTICI CLINICE

Simptome prezente

Simptomele variază cu localizarea anatomică a tumorii. Cum scaunul este relativ lichid la trecerea prin valva ileocecală în colonul drept, cancerele ce apar la nivelul cecului și al colonului ascendent ar putea crește destul de mult în mărime fără a apărea simptome obstructive sau fără alterarea vizibilă a activității intestinale. Formațiunile de la nivelul colonului drept cel mai adesea ulcerează, ducând la o pierdere de sânge insidioasă, cronică, fără o modificare a aspectului scaunului. În consecință, pacienții cu tumori la nivelul colonului ascendent au adesea simptome precum oboseală, palpitații și chiar angină pectorală și sunt găsiți cu o anemie microcitară, hipocromă, ce indică o deficiență de fier. Cum cancerul poate sângera intermitent, o testare a sângerării oculte din scaun ar putea fi negativă. Ca rezultat, prezența inexplicabilă a anemiei prin deficiență de fier la orice adult (cu excepțiile posibile în cazul femeilor multipare, la premenopauză) susține o examinare minuțioasă endoscopică și/sau radiologică a întregului intestin gros (**Fig. 49-1**).

Cum scaunul devine mai consistent cu trecerea în colonul transvers și colonul descendent, tumorile care apar acolo tind să împiedice trecerea scaunului, ducând la apariția crampelor abdominale, obstrucție ocazională și chiar perforație. Radiografiile abdomenului dezvăluie adesea leziuni caracteristice inelare, constrictive („cotor de măr" sau „inel pentru șervețele") (**Fig. 49-2**).

Cancerele de la nivelul rectosigmoidului sunt adesea asociate cu hematochezie, tenesme și micșorarea calibrului scaunului; anemia nu este frecventă. În timp ce aceste simptome ar putea sugera pacienților și medicilor lor existența hemoroizilor, prezența sângerării la nivelul rectului și/sau

FIGURA 49-1
Clismă baritată cu dublu contrast aer-bariu care arată o tumoră sesilă la nivelul cecului, la un pacient cu anemie prin deficiență de fier și cu testul cu guaiac pozitiv. Formațiunea operată a fost un adenocarcinom în stadiul II.

alterarea activității intestinale cere o examinare promptă digitală a rectului și o proctosigmoidoscopie.

Stadializarea, factorii de prognostic și caracteristicile diseminării

Prognosticul persoanelor cu cancer colorectal este legat de profunzimea pătrunderii cancerului în peretele intestinal și de prezența ganglionilor limfatici implicați și a metastazelor la distanță. Aceste variabile fac parte din sistemul de stadializare introdus de Dukes și sunt corelate cu clasificarea TNM, în care T reprezintă profunzimea tumorii, N existența unor ganglioni limfatici afectați și M prezența sau absența metastazelor distale (**Fig. 49-3**). Leziunile superficiale ce nu afectează ganglionii limfatici regionali și nu pătrund la nivelul submucoasei (T1) sau al muscularei (T2) sunt încadrate în stadiul I (T1-2N0M0), tumorile ce pătrund la nivelul muscularei, dar nu afectează ganglionii limfatici fac parte din stadiul II (T3N0M0), afectarea ganglionilor limfatici regionali definește stadiul III (TxN1M0) și metastazele din zone precum ficat, plămâni sau oase indică stadiul IV (TxNxM1). În afară de cazul în care există dovezi clare ale existenței metastazelor, stadializarea bolii nu poate fi determinată precis înaintea rezecției chirurgicale și a analizei patologice a fragmentelor tisulare. Nu este clar dacă identificarea afectării ganglionilor prin tehnici moleculare imunohistochimice speciale are același prognostic ca boala identificată prin analiza microscopică obișnuită.

Cele mai multe recidive ce apar după rezecția chirurgicală a unui cancer de intestin gros apar în primii 4 ani, făcând din al 5-lea an un indicator destul de fiabil al

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

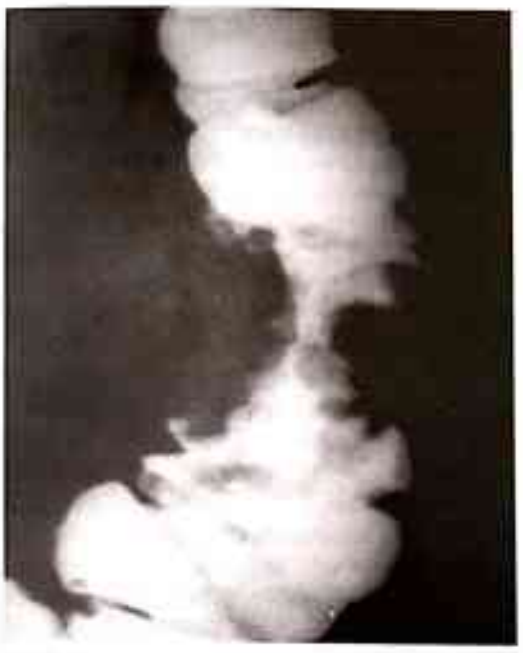


FIGURA 49-2
Adenocarcinom constrictiv, inelar al colonului descendent. Această radiografie evidențiază o leziune în „cotor de măr" și sugerează întotdeauna prezența unui proces malign.

vindecării. Probabilitatea de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu cancer colorectal este legată de stadializare (Fig. 49-3). Acea probabilitate s-a îmbunătățit în ultimele decenii, perioadă în care au fost comparate stagii chirurgicale asemănătoare. Cea mai plauzibilă explicație pentru această îmbunătățire este stadializarea patologică și intraoperatorie mai minuțioasă. În particular, o atenție sporită asupra detaliilor patologice a dezvăluit că prognosticul din urma rezecției cancerului colorectal nu este legat numai de prezența sau absența afectării ganglionilor limfatici regionali. Prognosticul ar putea fi evaluat mai precis prin numărul ganglionilor limfatici afectați (unul până la trei ganglioni limfatici versus patru sau mai mulți ganglioni limfatici) și numărul ganglionilor examinați.

Sunt necesari minimum 12 ganglioni limfatici pentru a stadializa corect tumora și cu cât sunt mai mulți ganglioni examinați, cu atât mai bine. Alți predictori ai unui prognostic nefavorabil după o rezecție chirurgicală totală includ pătrunderea tumorii prin peretele intestinal la nivelul grăsimii pericolice, histologie slab diferențiată, perforație și/sau aderențe tumorale între intestin și organele adiacente (crescând riscul pentru recidive adiacente anatomic), invazia venoasă a tumorii (Tabelul 49-6). Indiferent de stadiul clinicopatologic, o creștere preoperatorie a nivelului antigenului carcinoembrionar plasmatic (CEA) arată o eventuală recidivă tumorală. Prezența aneuploidiei și a delețiilor cromozomiale specifice, precum pierderea alelică la nivelul cromozomului 18q (ce implică gena *DCC*) de la nivelul celulelor tumorale, pare să prezică un risc crescut pentru diseminarea metastatică, în special la pacienții aflați în stadiul II (T3N0M0) de boală. Invers, detectarea instabilității microsatelite la nivelul țesutului tumoral indică un rezultat mai favorabil. Opus celor mai multe cancere, prognosticul cancerului colorectal nu este influențat de mărimea formațiunii primare când este adaptată în funcție de afectarea ganglionilor și de diferențierea histologică.

Cancerele de la nivelul intestinului gros disemincază la nivelul ganglionilor limfatici regionali sau la nivelul ficatului prin circulația venoasă portală. Ficatul este locul cel

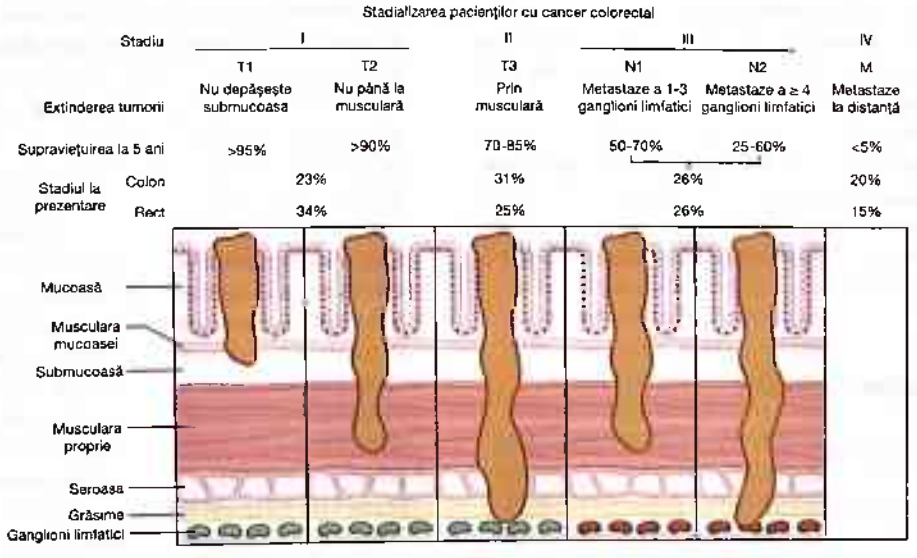


FIGURA 49-3
Stadializarea și prognosticul pacienților cu cancer colorectal.

TABEL 49-6

PREDICTORII UNUI REZULTAT SLAB ÎN URMA REZECȚIEI CHIRURGICALE TOTALE A UNUI CANCER COLORECTAL

Tumoră diseminată la nivelul ganglionilor limfatici regionali
Numărul ganglionilor limfatici regionali afectați
Gradul de pătrundere a tumorii în peretele intestinului
Slabă diferențiere histologică
Perforație
Aderențe tumorale la organele adiacente
Invazia venoasă
Creșterea preoperatorie a titrului CEA (> 5 ng/mL)
Aneuploidie
Deleții cromozomiale specifice (de exemplu, pierdere alelică la nivelul cromozomului 18q)

Abrevieri: CEA, antigenul carcinoembrionar.

mai frecvent afectat de metastază; este locul inițial al diseminării la distanță la o treime dintre cancerele colorectale recidivate și este implicat la mai mult de două treimi dintre acești pacienți în momentul decesului. În general, cancerul colorectal disemnează rar la nivelul plămânilor, al ganglionilor limfatici supraclaviculari, al osului sau al creierului fără a disemina mai întâi la nivelul ficatului. O excepție majoră de la această regulă apare la pacienții ce au tumori primare la nivelul rectului distal, de la care celulele tumorale pot disemina prin plexul venos paravertebral, șuntând sistemul venos portal și ajungând la nivelul plămânilor sau al ganglionilor limfatici supraclaviculari fără implicare hepatică. Supraviețuirea medie după detectarea metastazelor la distanță a variat în trecut de la 6-9 luni (hepatomegalie, analize hepatice anormale) la 24-30 de luni (ganglioni hepatici mici, identificați inițial prin creșterea CEA și CT ulterior), dar tratamentul sistemic eficient îmbunătățește prognosticul.

Eforturile de a utiliza profiluri de expresie a genelor pentru a identifica pacienții cu risc de recurență sau pe cei foarte probabil de a beneficia de tratament adjuvant încă nu au oferit rezultate care să aducă schimbări în practica medicală. În ciuda literaturii care a apărut rapid și care examinează o serie de factori de prognostic, stadiul patologic în momentul diagnosticului este cel mai bun predictor al prognosticului pe termen lung. Pacienții cu invazie limfovasculară și CEA crescut preoperator vor avea probabil o evoluție clinică agresivă.

TRATAMENT Cancerul colorectal

Rezecția totală a tumorii este tratamentul optim când este detectată o formațiune malignă la nivelul intestinului gros. O evaluare pentru a identifica prezența metastazelor, ce include un examen fizic minuțios, radiografie de torace, evaluarea biochimică a funcției hepatice și măsurarea nivelului CEA plasmatic, ar trebui efectuată înainte de intervenție. Când este posibil, ar trebui efectuată o colonoscopie a întregului intestin gros pentru a identifica cancere sincrone și/sau polipi. Detectarea metastazelor nu ar trebui să împiedice intervenția chirurgicală la pacienții ce prezintă simptome date de tumoră precum sângerare gastrointestinală sau obstrucție, dar adesea determină utilizarea unei proceduri chirurgicale mai puțin radicale. În timpul laparotomiei, ar trebui examinată întreaga cavitate peritoneală, cu o inspecție minuțioasă a ficatului, a pelvisului și a hemidiafragmului și palpat cu grijă intestinul gros pe toată lungimea lui. În urma recuperării după o rezecție completă, pacienții ar trebui ținuți sub observație atentă timp de 5 ani prin consulturi fizice bianuale și analize de sânge anuale. Dacă nu a fost efectuată o colonoscopie preoperatorie, ar trebui efectuată în primele luni postoperator. Unele autorități sunt în favoarea măsurării nivelului CEA plasmatic la 3 luni datorită sensibilității acestui test ca marker al recidivei tumorale, altfel nedetectabile. Supravegherea endoscopică sau radiologică ulterioară a intestinului gros, probabil de trei ori pe an, este indicată, deoarece pacienții care au fost vindecați de un cancer colorectal au o probabilitate de 3-5 % de a dezvolta un cancer intestinal adițional în timpul vieții și au un risc > 15% de a dezvolta polipi adenomatoși. Recidivele anastomotice („pe linia de sutură") nu sunt frecvente la pacienții cu cancer colorectal, lucru certificat de faptul că marginile rezecției chirurgicale sunt adecvate și fără tumoră. Valoarea CT-urilor periodice ale abdomenului în evaluarea unei recidive tumorale asimptomatice și timpurii este o zonă de nesiguranță, câțiva experți recomandând ca testarea să fie efectuată anual în primii 3 ani după intervenție.

Radioterapia pelviană este recomandată în cazul pacienților cu cancer rectal, deoarece reduce cu 20-25% probabilitatea de a face recidive regionale în urma rezecției chirurgicale totale a tumorilor aflate în stadiul II sau III, în special dacă au pătruns prin seroasă. Această rată alarmant de mare a recidivelor locale se crede că este din cauza conținutului anatomic de la nivelul pelvisului, ce limitează extinderea rezecției, și din cauza rețelei limfatice bogate de la nivelul peretelui pelvian lateral adiacent rectului, ce favorizează diseminarea timpurie a celulelor maligne la nivelul țesutului inaccesibil chirurgical. Utilizarea mai degrabă a disecției cu margini clare decât a celei grosiere a cancerelor rectale (excizie mezorectală totală) pare să reducă probabilitatea recidivei locale la aproximativ 10%. Radioterapia, pre- sau postoperatorie, reduce probabilitatea recidivei pelviene, dar nu pare să prelungească supraviețuirea. Combinația dintre radioterapia postoperatorie și chimioterapia cu 5-fluorouracil scade rata recidivei locale și îmbunătățește supraviețuirea. Radioterapia preoperatorie este indicată la pacienții cu cancere rectale potențial nerezecabile; astfel de formațiuni pot să scadă suficient pentru a permite rezecția

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

chirurgicală ulterioară. Radioterapia nu este eficientă în tratamentul primar al cancerului de colon.

Tratamentul sistemic al pacienților cu cancer colorectal a devenit mai eficient. 5-FU rămâne tratamentul de elecție al acestei afecțiuni. Un răspuns parțial este obținut la 15-20% dintre pacienți. Probabilitatea unui răspuns tumoral pare să fie cumva mai mare la pacienții cu metastaze hepatice când chimioterapia este introdusă direct la nivelul arterei hepatice, dar tratamentul intra-arterial este scump și toxic și nu pare să prelungească supraviețuirea. Administrarea concomitentă a acidului folinic (leucovorin) îmbunătățește eficiența 5-FU la pacienții cu cancer colorectal avansat, probabil crescând legarea 5-FU de enzima țintă, timidilat sintetaza. O îmbunătățire de trei ori mai mare a răspunsului parțial este observată când acidul folinic este combinat cu 5-FU; cu toate acestea, efectul asupra supraviețuirii este limitat și doza optimă necesară rămâne a fi definită. 5-FU este în general administrat intravenos, dar se poate și per os, sub formă de capecitabine (Xeloda), aparent cu aceleași efecte.

Irinotecanul (CPT-11), un inhibitor al topoizomerazei 1, prelungește supraviețuirea față de tratamentul suportiv la pacienții a căror tumoră a evoluat sub 5-FU. Mai mult de atât, adăugarea irinotecanului la 5-FU și leucovorin (LV) îmbunătățește rata de răspuns și supraviețuirea pacienților cu metastaze. *Cura FOLFIRI* este următoarea: irinotecan, 180 mg/m^2, administrat într-o perfuzie de 90 de minute pe zi, LV, 400 mg/m^2, o perfuzie de 2 ore în timpul administrării de irinotecan, imediat urmată de 5-FU în bolus, 400 mg/m^2 și 46 de ore de perfuzie continuă a 2,4-3 g/m^2 la fiecare 2 săptămâni. Diareea este efectul secundar principal al irinotecanului. Oxaliplatinul, un analog al platinumului, îmbunătățește de asemenea rata de răspuns când este adăugat la 5-FU și LV ca tratament inițial al pacienților cu metastaze. *Cura FOLFOX* este următoarea: 2 ore perfuzie cu LV (400 mg/m^2 pe zi), urmată de un bolus de 5-FU (400 mg/m^2 pe zi) și 22 de ore perfuzie (1200 mg/m^2) la fiecare 2 săptămâni, împreună cu oxaliplatin, 85 mg/m^2 într-o perfuzie de 2 ore administrată în prima zi. Oxaliplatin cauzează frecvent o neuropatie senzorială dependentă de doză care se rezolvă adesea după oprirea tratamentului. FOLFIRI și FOLFOX au aceeași eficiență. Când sunt prezente metastaze, aceste cure ar putea determina o supraviețuire medie de 2 ani.

Anticorpii monoclonali sunt, de asemenea, eficienți la pacienții cu cancer colorectal avansat. Cetuximab (Erbitux) și panitumumab (Vectibix) sunt îndreptați împotriva receptorului factorului de creștere epidermică (EGFR), o glicoproteină transmembrană implicată în căile de semnalizare ce au influență asupra creșterii și proliferării celulelor tumorale. Ambele medicamente, cetuximab și panitumumab, când sunt administrate singure, au arătat efecte pozitive la un număr mic dintre pacienții trataţi anterior şi cetuximab pare să fie sinergic terapeutic cu anumiți chimioterapici precum irinotecan, chiar și la pacienții anterior rezistenți la acest medicament; acest lucru sugerează că cetuximab poate inversa rezistența celulară la chimioterapia citotoxică. Anticorpii nu sunt eficienți asupra grupului de tumori colonice ce conțin mutații K-ras. Utilizarea ambelor medicamente cetuximab și panitumumab poate da rash asemănător acneei, evoluția și severitatea rash-ului fiind corelate cu probabilitatea eficacității antitumorale. Inhibitorii EGFR al tirozin kinazei precum erotinib (Tarceva) nu par să fie eficienți în cancerul colorectal.

Bevacizumab (Avastin) este un anticorp monoclonal ce acționează asupra factorului de creștere endotelial vascular (VEGF) și se crede că are o acțiune împotriva angiogenezei. Adăugarea bevacizumabului la combinații ce conțin irinotecan și la FOLFOX a părut inițial că îmbunătățește rezultatul observat față de chimioterapia singură, dar cercetările ulterioare au fost mai puțin convingătoare. Utilizarea bevacizumabului poate da hipertensiune, proteinurie și o probabilitate crescută de apariție a evenimentelor tromboembolice.

Pacienților cu metastaze hepatice singulare, fără dovezi clinice sau radiologice ale prezenței unei alte tumori, ar trebui să li se propună rezecția hepatică parțială, deoarece astfel de proceduri sunt asociate cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 25-30% când sunt efectuate pe persoane selectate de chirurgi cu experiență.

Administrarea de 5-FU și LV timp de 6 luni după rezecția tumorii la pacienții cu stadiul III de boală duce la o scădere cu 40% a recidivelor și la o îmbunătățire cu 30% a supraviețuirii. Probabilitatea recidivelor a fost redusă și mai mult când oxaliplatin a fost combinat cu 5-FU și LV (ex. FOLVOX); în mod surprinzător, adăugarea irinotecanului la 5-FU și LV, la fel ca adăugarea fie a bevacizumabului, fie a cetuximabului la FOLVOX nu a îmbunătățit rezultatul. Pacienții cu stadiu II nu au părut să aibă o îmbunătățire vizibilă după terapia adjuvantă cu utilizarea unui astfel de tratament în general limitat la acei pacienți ce au caracteristici biologice (ex. tumori perforate, leziuni tumorale, invazie limfovasculară) ce îi plasează la un risc mai mare decât cel uzual de a face recidive. În cancerul rectal, administrarea tratamentelor combinate pre- sau postoperator (5-FU plus radioterapie) reduce riscul recidivelor și crește șansa de vindecare la pacienții cu stadiu II și III, varianta preoperatorie fiind mai bine tolerată. 5-FU ar putea crește radiosensibilitatea când este administrată împreună cu radioterapia. Tratamentul adjuvant ce prelungește supraviețuirea este utilizat doar la jumătate din pacienții de peste 65 de ani. Intervalul de vârstă neacoperit este complet nepotrivit deoarece beneficiile și probabil toleranța tratamentului adjuvant la pacienții de peste 65 de ani par să fie similare cu cele văzute la pacienții tineri.

TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE

Tumorile intestinului subțire reprezintă < 3% dintre cancerele gastrointestinale. Din cauza raritățiilor, un diagnostic corect este adesea întârziat. Simptomele abdominale sunt în mod obișnuit vagi și slab definite și examinările radiografice convenționale ale tractului intestinal superior și inferior adesea apar normale. Tumorile de intestin subțire ar trebui luate în considerare în diagnosticul diferențial în următoarele situații: (1) episoade inexplicabile, recurente de durere abdominală de tip crampă, (2) crize intermitente de obstrucție intestinală, în special în absența BII sau a intervențiilor chirurgicale abdominale anterioare, (3) invaginația intestinală la adult și (4) dovezi al existenței sângerării intestinale cronice în prezența radiografiilor cu contrast convenționale negative. O cercetare atentă cu bariu a intestinului subțire este metoda de diagnostic de elecție; acuratețea diagnosticului poate fi îmbunătățită prin infuzia cu bariu printr-un tub nazogastric plasat la nivelul duodenului (enteroclismă).

TUMORILE BENIGNE

Histologia tumorilor de intestin subțire benigne este dificil de definit doar prin metode clinice și radiologice. Simptomatologia tumorilor benigne nu este diferită, simptomele cele mai frecvente fiind durerea, obstrucția și hemoragia. Aceste tumori sunt de obicei descoperite în timpul celei de a cincea și de a șasea decade de viață, mai des la nivelul intestinului subțire distal decât proximal. Cele mai frecvente tumori benigne sunt adenoamele, leiomioamele, lipoamele și angioamele.

Adenoamele

Aceste tumori le includ pe cele ale celulelor insulare și ale glandelor Brunner, la fel și pe cele ale adenoamelor polipoide. *Adenoamele celulelor insulare* sunt uneori localizate în afara pancreasului; sindroamele asociate sunt discutate în Cap. 52. *Adenoamele glandelor Brunner* nu sunt neoplazice în mod real, dar reprezintă o hipertrofie sau o hiperplazie a glandelor submucoasei duodenale. Acestea apar ca noduli mici la nivelul mucoasei duodenale ce secretă un mucus alcalin foarte vâscos. De cele mai multe ori, acest lucru este o descoperire radiologică întâmplătoare ce nu este asociată niciunei afecțiuni clinice specifice.

Adenoamele polipoide

Aproximativ 25% dintre tumorile de intestin subțire benigne sunt adenoame polipoide (Tabelul 49-5). Ele ar putea avea o singură formațiune polipoidă sau, mai rar, adenoame viloase papilare. La fel ca în colon, forma sesilă sau papilară a tumorilor este uneori asociată cu coexistența carcinoamelor. Ocazional, pacienții cu sindromul Gardner dezvoltă adenoame premaligne la nivelul intestinului subțire; astfel de formațiuni sunt în general la nivelul duodenului. Tumorile polipoide multiple ar putea apărea la nivelul intestinului subțire (și uneori la nivelul stomacului și colorectului) în sindromul Peutz-Jeghers. Polipii sunt de obicei hamartoame (polipi juvenili) ce au un potențial scăzut de transformare malignă. Depozitele mucocutanate de melanină, la fel ca tumorile de ovar, sân, pancreas și endometru, sunt de asemenea asociate cu această afectare autozomal dominantă.

Leiomioamele

Aceste neoplasme apar la nivelul musculaturii netede din intestin și sunt de obicei intramurale, afectând mucoasa ce le acoperă. Ulcerațiile mucoasei ar putea cauza sângerare gastrointestinală de severitate variabilă. Crampele sau durerea abdominală intermitentă sunt frecvent întâlnite.

Lipoamele

Aceste tumori apar cu o frecvență mare la nivelul ileonului distal și la nivelul valvei ileocecale. Au un aspect radiotranslucid caracteristic și sunt de obicei intramurale și asimptomatice, dar uneori cauzează sângerare.

Angioamele

Chiar dacă nu sunt adevărate neoplasme, aceste formațiuni sunt importante deoarece cauzează frecvent sângerare intestinală. Ele ar putea fi prezente ca telangiectazii sau hemangioame. Telangiectaziile intestinale multiple apar într-o modalitate neereditară, limitate la nivelul tractului gastrointestinal, sau făcând parte din sindromul ereditar Osler-Rendu-Weber. Tumorile vasculare se prezintă sub forma unor hemangioame izolate, cel mai des la nivelul jejunului. Angiografia, în special în timpul sângerării, este cea mai bună metodă pentru evaluarea acestor formațiuni.

TUMORILE MALIGNE

Chiar dacă sunt rare, cancerele de intestin subțire apar la pacienții cu enterită regională ce evoluează timp îndelungat, boală celiacă și la persoanele cu SIDA. Tumorile maligne ale intestinului subțire sunt frecvent asociate cu febră, pierdere în greutate, anorexie, sângerare și o formațiune abdominală palpabilă. După cancerele ampulare (multe dintre ele luând naștere la nivelul canalelor biliare sau pancreatice), cele mai frecvente cancere ale intestinului subțire sunt adenocarcinoamele, limfoamele, tumorile carcinoide și leiomiosarcoamele.

Adenocarcinoamele

Cele mai frecvente cancere primare ale intestinului subțire sunt adenocarcinoamele, reprezentând aproximativ 50% dintre tumorile maligne. Aceste cancere apar cel mai des la nivelul duodenului distal și al jejunului proximal, unde tind

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

să ulcereze și cauzează hemoragie sau obstrucție. Radiologic, ar putea fi confundate cu un ulcer duodenal cronic sau cu boala Crohn, dacă pacientul are enterită regională ce evoluează timp îndelungat. Diagnosticul este pus prin endoscopie sau biopsie sub directă vizualizare. Rezecția chirurgicală este tratamentul de elecție.

Limfoamele

Limfoamele de la nivelul intestinului subțire pot fi primare sau secundare. Un diagnostic al limfoamelor intestinale primare necesită confirmare histologică ce face parte dintr-o evaluare clinică în care adenopatia palpabilă și hepatosplenomegalia sunt absente și nu există dovezi ale existenței limfomului la radiografia de torace, CT sau pe frotiul de sânge periferic sau în aspirația și biopsia de măduvă hematopoietică. Sunt prezente simptomele legate de afectarea intestinului subțire, în mod obișnuit însoțite de o formațiune perceptibilă la palpare. Limfomul secundar al intestinului subțire constă în afectarea intestinului de o boală limfatică malignă care se extinde de la nivelul retroperitoneului sau al ganglionilor limfatici mezenterici.

Limfomul intestinal primar reprezintă aproximativ 20% dintre bolile maligne ale intestinului subțire. Aceste neoplasme sunt limfoame non-Hodgkin; de obicei cu celule mari și difuze, își au originea la nivelul celulelor T. Limfomul intestinal afectează ileumul, jejunul și duodenul, într-o frecvență descrescătoare – un pattern ce arată numărul relativ al celulelor limfatice normale în aceste zone anatomice. Riscul de a face limfom de intestin subțire este crescut la pacienții cu istoric anterior de afecțiuni malabsorbtive (de exemplu, boala celiacă), enterită regională și sistem imun supresat din cauza unui sindrom congenital al imunodeficienței, transplant de organ anterior, boli autoimune sau SIDA.

Apariția unor formațiuni localizate sau nodulare ce îngustează lumenul produce o durere periombilicală (accentuată de alimente), pierdere în greutate, vărsături și obstrucție intestinală ocazională. Diagnosticul limfomului de intestin subțire poate fi suspectat în urma apariției la radiografia cu contrast a unor aspecte caracteristice precum infiltrarea și îngroșarea faldurilor mucoasei, noduli la nivelul mucoasei, zone cu ulcerații neregulate sau stagnarea substanței de contrast. Diagnosticul poate fi confirmat prin explorare chirurgicală și rezecția segmentelor afectate. Limfomul intestinal poate fi diagnosticat ocazional prin biopsie de mucoasă intestinală efectuată per os, dar cum boala afectează în principal lamina propria, sunt necesare biopsii chirurgicale din întreaga grosime.

Rezecția tumorii constituie modalitatea de tratament inițială. Deși radioterapia postoperatorie a fost efectuată la unii pacienți după o rezecție totală, cei mai mulți sunt în favoarea unui tratament sistemic pe termen scurt (trei cure) cu o combinație de chimioterapice. Prezența frecventă a bolii intra-abdominale extinse în momentul diagnosticului și multicentricitatea ocazională a tumorii fac adesea imposibilă rezecția totală. Probabilitatea unei remisiuni susținute sau a vindecării este de aproximativ 75% la pacienții cu boală localizată, dar este de aproximativ 25% la persoanele cu limfom nerezecabil. La pacienții ale căror tumori nu sunt rezecate, chimioterapia poate produce perforarea intestinului.

O formă unică de limfom al intestinului subțire, afectând difuz întreg intestinul, a fost pentru prima dată descrisă la evreii și arabii din Orient și se numește *boala imunoproliferativă a intestinului subțire (IPSID), limfomul mediteranean sau boala lanțurilor grele* α. Aceasta este o tumoră ce derivă din celulele B. Prezentarea tipică include diaree cronică și steatoree asociate cu vărsături și crampe abdominale; poate fi prezent și hipocratismul digital. O caracteristică specială găsită la mulți pacienți cu IPSID este prezența în sânge și în secrețiile intestinale a unor IgA anormale ce conțin un lanț greu α scurtat și este fără lanțuri ușoare. Se presupune că lanțurile α anormale sunt produse de către celulele plasmatice ce infiltrează intestinul subțire. Evoluția clinică a pacienților cu IPSID este în general una cu exacerbări și remisiuni, cu deces frecvent, rezultând fie în urma malnutriției și deteriorării progresive, fie în urma dezvoltării unui limfom agresiv. Utilizarea antibioticelor orale precum tetraciclina pare să aibă beneficii în stadiile timpurii ale bolii, lucru ce sugerează posibilitatea existenței unei etiologii infecțioase. Combinațiile de chimioterapice au fost administrate în timpul stadiilor târzii ale bolii, cu rezultate variabile. Rezultatul este mai bun când antibioticele și chimioterapia sunt combinate.

Tumorile carcinoide

Tumorile carcinoide apar la nivelul celulelor argentafine din criptele Lieberkühn și sunt găsite de la nivelul duodenului distal până la nivelul colonului ascendent, zonă embriologică derivată din intestinul mijlociu. Mai mult de 50% dintre carcinoamele intestinale sunt găsite la nivelul ileonului distal, cu cea mai mare aglomerare la nivelul valvei ileocecale. Cele mai multe carcinoame intestinale sunt asimptomatice și au un potențial malign scăzut, dar invazia și metastazele pot să apară, lucru ce duce la un sindrom carcinoid (Cap. 52).

Leiomiosarcoamele

Leiomiosarcoamele au adesea > 5 cm în diametru și pot fi palpabile la examinarea abdomenului. Sângerarea, obstrucția și perforația sunt frecvente. Astfel de tumori ar trebui analizate în vederea expresiei receptorului mutant c-kit (ce definește GIST) și în prezența metastazelor, tratamentul recomandat este imatinib mesylate (Gleevec) sau, în cazul pacienților rezistenți la imatinib, sunitinib (Sutent).

CANCERELE ANALE

Cancerele anale reprezintă 1-2% dintre tumorile maligne ale intestinului gros. Cele mai multe dintre aceste formațiuni apar la nivelul canalului anal, zonă anatomică

ce se întinde de la inelul anorectal la o zonă situată aproximativ la jumătatea distanței dintre linia pectinată (dințată) și orificiul anal. Carcinoamele ce apar aproape de linia pectinată (la nivelul zonei de tranziție dintre mucoasa glandulară a rectului și epiteliul scuamos al anusului distal) sunt cunoscute ca tumori *bazale, cuboidale* sau *cloacogenice*. Aproximativ o treime dintre cancerele anale au aceste caracteristici histologice. Cancerele maligne ce apar distal de linia pectinată au o histologie scuamoasă, ulcerează mai frecvent și constituie aproximativ 55% dintre cancerele anale. Prognosticul pacienților cu cancere anale cu celule bazale și scuamoase este identic în cazul corectării dimensiunii tumorii și în cazul prezenței sau absenței afectării nodulilor.

Dezvoltarea unui cancer anal este asociat cu infecția cu papillomavirusul uman, același virus ce este etiologic legat de cancerul de col uterin. Virusul se transmite sexual. Infecția poate produce negi anali (condyloma acuminata), ce pot progresa spre o neoplazie intra-epitelială anală și spre un cancer cu celule scuamoase. Riscul de a face cancer anal este crescut la bărbații homosexuali, probabil în urma actului sexual anal. Riscul cancerului anal este crescut la bărbații și femeile cu SIDA, probabil din cauza imunosupresiei ce permite o infecție mai severă cu papillomavirus. Cancerele anale apar cel mai des la persoanele de vârstă mijlocie și sunt mai frecvente la femei decât la bărbați. În momentul diagnosticului, pacienții pot prezenta sângerare, durere, prezența unei formațiuni perianale și prurit.

Chirurgia radicală (rezecția abdomino-perineală cu rezecția nodulilor limfatici și cu colostomă permanentă) a fost în trecut tratamentul de elecție al acestui tip de tumoră. Supraviețuirea la 5 ani după o astfel de procedură a fost de 55-70% în absența diseminării la nivelul ganglionilor limfatici regionali și < 20% dacă au fost afectați și ganglionii. O metodă terapeutică alternativă ce combină radioterapia externă cu chimioterapia concomitentă a avut ca rezultat dispariția demonstrată prin biopsie a tuturor tumorilor la > 80% dintre pacienții a căror formațiune inițială a fost < 3 cm în diametru. Recidivele tumorale apar la < 10% dintre acești pacienți, ceea ce înseamnă că aproximativ 70% dintre pacienții cu cancer anal pot fi vindecați cu tratament ce nu implică o intervenție chirurgicală. Chirurgia ar trebui rezervată grupului mic de persoane ce sunt găsite cu tumori reziduale după radioterapie și chimioterapie inițială.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 50

TUMORILE HEPATICE ȘI ALE CĂILOR BILIARE

Brian I. Carr

CARCINOMUL HEPATOCELULAR

INCIDENȚĂ

Carcinomul hepatocelular (CHC) este una dintre cele mai frecvente cancere din lume. Incidența anuală globală este de aproximativ un milion de cazuri, cu un raport între bărbați și femei de 4:1 (1:1 fără ciroză și 9:1 în multe dintre țările cu incidență mare). Incidența este egală cu mortalitatea. În Statele Unite, sunt diagnosticate anual aproximativ 22 000 de cazuri noi, cu 18 000 de decese. Mortalitatea la bărbați în țările cu incidență scăzută precum Statele Unite este de 1,9 la 100 000 pe an; în zonele intermediare precum Austria și Africa de Sud, variază între 5,1 și 20 și în zonele cu incidență crescută precum Orientul (China și Coreea) ajunge la 23,1-150 la 100 000 pe an (Tabelul 50-1). Incidența CHC în Statele Unite este aproximativ de 3 la 100 000 de persoane, cu variații semnificative legate de sex, etnie și zona geografică. Aceste cifre sunt într-o creștere continuă și ar putea fi subestimate. Există aproximativ 4 milioane de purtători de hepatite cronice cu virus C (HCV) numai în Statele Unite. Aproximativ 10% dintre ei sau 400 000 probabil vor face ciroză. Aproximativ 5% sau 200 000 dintre aceștia ar putea dezvolta CHC în fiecare an. Dacă se adaugă la acestea ceilalți doi factori predispozanți frecvenți – hepatita cu virus B (HBV) și consumul cronic de alcool – ar putea rezulta 60 000 de cazuri noi cu CHC anual. Progresele viitoare asupra supraviețuirii CHC vor depinde probabil parțial de strategiile de imunizare împotriva HBV (și HCV) și de diagnosticul timpuriu prin screening-ul pacienților la risc de a dezvolta CHC.

Tendințe actuale

Odată cu epidemia de HCV din SUA, CHC este în creștere în cele mai multe state și boala hepatică asociată obezității [steatohepatita nonalcoolică (NASH)] este recunoscută din ce în ce mai mult ca posibilă cauză.

EPIDEMIOLOGIE

Sunt două tipuri de studii epidemiologice despre CHC – cele bazate pe incidența din fiecare țară (Tabelul 50-1) și cele ce studiază migranții. Zonele endemice „fierbinți" apar în regiuni din China și Africa sub-sahariană, ambele fiind asociate cu un număr mare de purtători endemici ai hepatitei B și cu contaminarea produselor alimentare, a cerealelor depozitate, a apei de băut și a solului cu micotoxine (aflatoxina B_1). Factorii de mediu sunt importanți, de exemplu, japonezii din Japonia au o incidență

TABEL 50-1

INCIDENȚA AJUSTATĂ ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ A CANCERULUI HEPATOCELULAR

	PERSOANE LA 100 000 PE AN	
ȚARĂ	BĂRBAȚI	FEMEI
Argentina	6,0	2,5
Brazilia, Recif	9,2	8,3
Brazilia, Sao Paolo	3,8	2,6
Mozambic	112,9	30,8
Africa de Sud, Cap: Negru	26,3	8,4
Africa de Sud, Cap: Alb	1,2	0,6
Senegal	25,6	9,0
Nigeria	15,4	3,2
Gambia	33,1	12,6
Burma	25,5	8,8
Japonia	7,2	2,2
Coreea	13,8	3,2
China, Shanghai	34,4	11,6
India, Bombay	4,9	2,5
India, Madras	2,1	0,7
Marea Britanie	1,6	0,8
Franța	6,9	1,2
Italia, Varese	7,1	2,7
Norvegia	1,8	1,1
Spania, Navarra	7,9	4,7

mai mare decât a celor ce trăiesc în Hawaii, iar cei de aici au o incidență mai mare decât a celor ce trăiesc în California.

FACTORI ETIOLOGICI

Carcinogeni chimici

Au fost studiați factorii cauzatori ai CHC în două direcții principale. În primul rând, au fost identificați agenții carcinogenici la animalele de experiență (în special rozătoare) ce se crede că sunt prezenți în mediul omului (Tabelul 50-2). În al doilea rând, s-a urmărit asocierea dintre CHC și alte afecțiuni clinice. Probabil cel mai bine studiat și cel mai puternic carcinogen chimic natural ubicuitar este un produs al fungului *Aspergillus*, numit aflatoxina B1. Acest mucegai și produsul său pot fi găsite în locurile unde sunt depozitate cerealele, în locuri umede, cu temperatură crescută, unde alunele și orezul sunt depozitate în condiții fără posibilitatea de a le refrigera. Contaminarea cu aflatoxine a produselor alimentare se corelează bine cu incidența din Africa și într-o anumită măsură cu cea din China. În zonele endemice din China, chiar și animalele de la fermă precum rațele au CHC. Cei mai puternici carcinogenici par să fie produsele naturale din plante, fungi și bacterii, ca arbuștii ce conțin alcaloizi de pirolizidină, acid tanic și safrol. Poluanții precum pesticidele și insecticidele sunt carcinogenici cunoscuți ai rozătoarelor.

Hepatita

Și studiile caz-martor și studiile cohortă au arătat o asociere strânsă între numărul purtătorilor de hepatită B și incidența crescută a CHC. La bărbații poștași taiwanezi ce aveau antigenul de suprafață al virusului B (AgHbs) pozitiv, a fost găsit un risc de 98 de ori mai mare față de cei care aveau AgHbs negativ. Incidența CHC la locuitorii autohtoni este deosebit de crescută, fiind corelată cu o prevalență crescută a infecției cu HBV. CHC în urma HBV ar putea implica mai multe etape de distrucție hepatică cu proliferare ulterioară și nu neapărat cu ciroză francă.

TABEL 50-2

FACTORII ASOCIAȚI CU UN RISC CRESCUT DE A DEZVOLTA CHC

FRECVENT	RAR
Ciroză de orice cauză	Ciroză biliară primitivă
Hepatită cronică B sau C	Hemocromatoză
Consum cronic de etanol	Deficiență de α_1-antitripsină
NASH/NAFL	Boala depozitelor de glicogen
Aflatoxină B_1 sau alte micotoxine	Citrulinemie
	Porfiria cutanea tarda
	Tirozinemie ereditară

Abrevieri: NAFL, ficat gras nonalcoolic; NASH, steatohepatita nonalcoolică.

Creșterea incidenței CHC la japonezi în ultimele trei decenii se crede că este din cauza hepatitei C. Un studiu intervențional sponsorizat de Organizația Mondială a Sănătății, efectuat la scară largă, este în momentul actual în desfășurare în Asia și implică vaccinarea împotriva HBV a nou-născuților. CHC la negrii din Africa nu este asociat cu ciroză severă, dar este slab diferențiat și foarte agresiv. În ciuda numărului uniform de purtători ai HBV printre populațiile Bantu din Africa de Sud, există o diferență de nouă ori a incidenței CHC între persoanele din Mozambic ce trăiesc de-a lungul coastei și cele din interiorul țării. Aceste diferențe sunt atribuite expunerii adiționale la aflatoxina B_1 din alimentație și la alte micotoxine carcinogenice. Un interval tipic dintre infectarea cu HCV și CHC ulterior este de aproximativ 30 de ani. Pacienții cu CHC din cauza HCV tind să aibă ciroză mai frecvent și aceasta să fie mai gravă. Dar în CHC din cauza HBV, numai jumătate dintre pacienți au ciroză; ceilalți au hepatită cronică activă (Cap. 40).

Alte afecțiuni etiologice

Asocierea de 75-85% între CHC și ciroza preexistentă a fost recunoscută mult timp, în special cu ciroza macronodulară în Asia de Sud-Est, dar și cu ciroza micronodulară (alcool) în Europa și Statele Unite (Cap. 42). Încă nu este clar dacă însăși ciroza este un factor predispozant al dezvoltării CHC sau dacă factorii etiologici care stau la baza cirozei sunt de fapt factorii carcinogenici. Cu toate acestea, aproximativ 20% dintre pacienții cu CHC nu au ciroză primară. Câteva afecțiuni preexistente sunt asociate cu un risc crescut de a face CHC asociat cirozei (Tabelul 50-2), inclusiv hepatita, alcoolul, hepatita autoimună cronică activă, ciroza criptogenică și NASH. O asociere mai puțin comună este cu ciroza biliară primitivă și cu câteva boli metabolice, inclusiv hemocromatoza, boala Wilson, deficiența de α_1-antitripsină, tirozinemia, porfiria cutanea tarda, glicogeneza de tip 1 și 3, citrulinemia și aciduria orotică. Etiologia CHC la acei 20% dintre pacienți care nu au ciroză este în prezent neclară și evoluția naturală a CHC nu este bine definită.

Tendințe actuale

Mulți pacienți prezintă multiple etiologii și interacțiunile dintre hepatită sau alcool și fumat sau cu aflatoxine, sunt la începutul cercetării.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptome

Acestea includ durere abdominală, pierdere în greutate, slăbiciune, sațietate abdominală și balonare, icter și greață (Tabelul 50-3). Semnele și simptomele prezente diferă cumva între zonele cu incidență

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 50-3

PREZENTAREA CLINICĂ A CARCINOMULUI HEPATOCELULAR (*N* = 547)

SIMPTOM	PACIENȚI # (%)
Niciun simptom	129 (24)
Durere abdominală	219 (40)
Altele (analizarea anemiei și a altor boli)	64 (12)
Elemente la examenul fizic de rutină, creșterea LFT	129 (24)
Pierdere în greutate	112 (20)
Poftă de mâncare scăzută	59 (11)
Slăbiciune/stare de rău	83 (15)
Icter	30 (5)
Screening CT de rutină al unei ciroze cunoscute	92 (17)
Simptomele cirozei (edemul gleznelor, balonare, creșterea dimensiunilor abdominale, prurit, sângerare GI)	98 (18)
Diaree	7 (1)
Ruptură tumorală	1
Caracteristicile pacientului	
Vârsta medie (ani)	56 ±13
Bărbat:femeie	3:1
Rasă	
Alb	72%
Orientul Mijlociu	10%
Asiatic	13%
Afro-american	5%
Ciroză	81%
Fără ciroză	19%
Caracteristicile tumorii	
Număr de tumori hepatice	
1	20%
2	25%
3 sau mai multe	65%
Invazia venei porte	75%
Unilobar	25%
Bilobar	75%

Abrevieri: GI, gastrointestinal; LFT, testul funcției hepatice.

crescută față de cele cu incidență scăzută. În zonele cu risc mare, în special la negrii din Africa se Sud, cel mai frecvent simptom este durerea abdominală; în schimb, doar 40–50% dintre pacienții chinezi și japonezi s-au prezentat cu durere abdominală.

Balonarea poate să apară ca o consecință a ascitei din cauza bolii hepatice cronice preexistente sau a unei tumori ce se extinde rapid. Ocazional, necroza centrală sau hemoragia acută de la nivelul peritoneului poate duce la deces. În țările cu un program activ de supraveghere, CHC tinde să fie identificat într-un stadiu timpuriu, când simptomele ar putea fi din cauza afectării preexistente. Icterul este adesea determinat de obstrucția canalelor intrahepatice din cauza bolii hepatice preexistente. Hematemeza poate să apară din cauza varicelor esofagiene determinate de hipertensiunea portală preexistentă. Durerea osoasă este întâlnită la 3–12% dintre pacienți, dar necropsiile prezintă metastaze osoase patologice la aproximativ 20% dintre pacienți. Cu toate acestea, 25% dintre pacienți ar putea fi asimptomatici.

Semne fizice

Hepatomegalia este cel mai frecvent semn fizic ce apare la 50–90% dintre pacienți. Zgomotele abdominale sunt observate la 6–25% și ascita apare la 30–60% din pacienți. Ascita ar trebui examinată citologic. Splenomegalia este cauzată în principal de hipertensiunea portală. Pierderea în greutate și scăderea masei musculare sunt des întâlnite, în special odată cu creșterea rapidă sau cu tumorile de dimensiuni mari. Febra este întâlnită la 10–50% dintre pacienți, cauzele fiind neclare. Semnele afectării hepatice cronice pot să fie adesea prezente, inclusiv icter, vene abdominale dilatate, eritem palmar, ginecomastie, atrofie testiculară și edem periferic. Sindromul Budd-Chiari poate să apară din cauza invaziei CHC a venelor hepatice, cu ascită sub tensiune și cu un ficat fragil mărit (Cap. 42).

Sindroame paraneoplazice

Cele mai multe sindroame paraneoplazice în CHC sunt anomaliile biochimice fără consecințe clinice asociate. Acestea includ hipoglicemia (de asemenea dată și de insuficiența hepatică în stadiu terminal), eritrocitoza, hipercalcemia, hipercolesterolemia, disfibrinogenemia, sindromul carcinoid, creșterea globulinei ce leagă tiroxina, modificări în caracteristicile sexuale secundare (ginecomastie, atrofie testiculară și pubertate precoce) și porfiria cutanea tarda. Hipoglicemia moderată apare în CHC cu creștere rapidă ca parte din boala terminală; poate să apară hipoglicemia severă, deși cauza nu este clară. Eritrocitoza apare la 3–12% dintre pacienți și hipercolesterolemia la 10–40%. Un procent ridicat din pacienți au trombocitopenie sau leucopenie, ce rezultă din hipertensiunea portală și nu din infiltrarea canceroasă a măduvei hematogene, ca în alte tipuri de tumori.

STADIALIZAREA

Au fost descrise mai multe sisteme de stadializare clinică a CHC. Unul foarte utilizat a fost clasificarea tumoră-nodul-metastază (TNM) a American Joint Commission for Cancer (AJCC). Cu toate acestea, sistemul Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) este acum cunoscut pentru că ia în considerare și ciroza, fiind bazat pe sistemul Okuda (**Tabelul 50-4**). Au fost propuse și alte sisteme de stadializare și este nevoie de un consens. Toate sunt bazate pe o combinație de elemente prognostice ale lezării hepatice cu cele ale agresivității tumorii și includ sistemul din Spania [Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)], Japonia, Hong Kong și altele [Chinese University Prognostic Index (CUPI), Japan Integrated Staging (JIS) și SliDe (S, stadiu; Li, afectarea ficatului; De, protrombina des-γ-carboxy)].

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 50-4

SISTEMELE DE STADIALIZARE CLIP ȘI OKUDA ALE CANCERULUI HEPATOCELULAR

Clasificarea CLIP

VARIABILE	PUNCTE 0	1	2
i. Număr de tumori	Una	Multiple	–
Înlocuirea hepatică de către tumoră (%)	<50	<50	<50
ii. Scorul Child-Pugh	A	B	C
iii. Nivelul de α-fetoproteină (ng/ml)	<400	≥400	–
iv. Tromboza de venă portă (CT)	Nu	Da	–

Stadiile CLIP (scorul = suma punctelor); CLIP 0, 0 puncte; CLIP 1, 1 punct; CLIP 2, 2 puncte; CLIP 3, 3 puncte.

Clasificarea Okuda

EXTINDEREA TUMORII*	ASCITĂ	ALBUMINĂ (G/L)	BILIRUBINĂ (MG/DL)
≥50% <50	+ (–)	≤3 >3	≥3 <3
(+) (–)	(+) (–)	(+) (–)	(+) (–)

Stadiile Okuda: stadiul 1, toate (–); stadiul 2, 1 sau 2 (+); stadiul 3, 3 sau 4 (+).

Abrevieri: CLIP, Cancer of the Liver Italian Progam.
* Extinderea tumorii la nivelul ficatului.

Cel mai bun prognostic îl are stadiul I, cu tumori solitare mai mici, de 2 cm în diametru, fără invazie vasculară. Elementele de prognostic negativ includ ascita, icterul, invazia vasculară și creșterea α-fetoproteinei (AFP). Invazia vasculară în particular are efecte profunde asupra prognosticului și poate fi microscopică sau macroscopică (vizibilă la CT). Cele mai multe tumori mari prezintă invazie vasculară microscopică, astfel că stadializarea poată fi făcută adesea doar după rezecția chirurgicală. Stadiul III prezintă o combinație între noduli limfatici tumorali pozitivi și negativi. Pacienții cu stadiul III cu ganglioni limfatici pozitivi au un prognostic nefavorabil și puțini trăiesc mai mult de un an. Prognosticul pentru stadiul IV este nefavorabil fie după rezecție, fie după transplant și supraviețuirea la un an este rară. Un sistem de stadializare fiabil, bazat total pe elemente clinice ce include afectarea bolii hepatice preexistente, a fost inițial dezvoltat de către Okuda și colab. (Tabelul 50-4). Pacienții cu stadiul III Okuda au un prognostic sever din cauză că nu se poate efectua o rezecție curativă și starea ficatului lor împiedică de obicei chimioterapia.

Direcții noi

Este nevoie de un consens în ceea ce privește stadializarea. Aceste sisteme vor fi curând înlocuite de investigațiile la nivel proteomic.

ABORDAREA PACIENTULUI Carcinomul hepatocelular

ANAMNEZĂ ȘI EXAMEN FIZIC Istoricul este important în evaluarea factorilor predispozanți presupuși, inclusiv istoricul ce cuprinde hepatită, icter, transfuzii de sânge sau utilizarea unor medicamente intravenoase. Un istoric familial de CHC sau hepatită ar trebui cercetat și ar trebui refăcut un istoric detaliat al locurilor de muncă pentru a descoperi dacă au avut o expunere industrială la medicamente posibil carcinogenice sau la contraceptive. Examinarea fizică ar trebui să includă evaluarea semnelor bolii hepatice preexistente precum icterul, ascita, edemul periferic, angioame stelate, eritem palmar și pierdere în greutate. Este necesară evaluarea abdominală a dimensiunii ficatului, a formațiunilor sau a ascitei, a nodozităților hepatice, a sensibilității și a splenomegaliei, ce face parte din evaluarea stării generale și a celei psihosociale.

EVALUAREA SEROLOGICĂ AFP este un marker seric al CHC; cu toate acestea, este crescut doar la jumătate dintre pacienții din SUA. Evaluarea prin fracțiunea reactivă la aglutinina din linte a AFP (AFP-L3) se crede că este mai specifică. Cealaltă analiză utilizată la scară largă este des-γ-carboxi protrombina (DCP), o proteină indusă de absența vitaminei K (PIVKA-2). Această proteină este crescută la nu mai puțin de 80% dintre pacienții cu CHC, dar poate fi de asemenea crescută la pacienții cu deficiență de vitamina K; este întotdeauna ridicată după utilizarea de cumarinice. Poate fi un predictor al invaziei venei porte. Și AFP-L3 și DCP sunt aprobate de FDA. Au fost descoperite mai multe analize, precum glypican-3, dar niciuna nu are per total o senzitivitate și o specificate mai mari. La un pacient care are fie o formațiune hepatică nouă, fie alte semne ale unei decompensări hepatice recente, antigenul carcinoembriologic (CEA), vitamina B_{12}, AFP, feritina, PIVKA-2 și Ac antimitocondiali ar trebui măsurate și ar trebui efectuate teste standard ale funcției hepatice, inclusiv timpul de protrombină (PT), timpul parțial de tromboplastină (PTT), albumina, transaminazele, γ-glutamil transpeptidaza și fosfataza alcalină. Scăderea numărului de trombocite și al leucocitelor ar putea reflecta hipertensiunea portală și hipersplenism asociat. Serologia hepatitelor A, B și C ar trebui evaluate. Dacă serologia HBV sau HCV este pozitivă, sunt necesare analize cantitative ale ADN-ului HBV sau al ARN-ului HCV.

Direcții noi Sunt în studiu noi biomarkeri, în special profiluri bazate pe genomul tisular și pe genomuri serice.

RADIOLOGIE O evaluare cu ultrasunete a ficatului este o metodă de screening excelentă. Cele două anomalii vasculare sunt hipervascularizarea masei tumorale (neovascularizație sau vase arteriale anormale ce vascularizează tumora) și tromboză prin invazia tumorală a venei

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

porte, altfel normală. Pentru a determina corect dimensiunea tumorii, extinderea și prezența invaziei venei porte, ar fi necesară un CT elicoidal/trifazic al abdomenului și al pelvisului, efectuat prin tehnica ce folosește un bolus rapid cu substanță de contrast pentru a determina leziunile vasculare tipice pentru CHC. Invazia venei porte este detectată normal ca o obstrucție și o expansiune a vaselor. Un CT toracic este utilizat pentru a exclude metastazele. RMN-ul poate, de asemenea, să furnizeze informații detaliate, în special prin folosirea substanțelor de contrast nou apărute. Ethiodolul (Lipiodol) este o substanță uleioasă organo-iodată reținută de tumorile hepatice, ce poate fi administrată prin injectarea în artera hepatică (5-15 mL) pentru evaluarea la CT o săptămână mai târziu. În cazul tumorilor mici, injectarea de ethiodol este foarte folositoare înainte de biopsie, deoarece prezența la histologie a colorației constituie dovada că acul a luat o biopsie din formațiunea suspectată. O comparație prospectivă a CT-ului trifazic, RMN-ului cu gadolinium, a ecografiei și a tomografiei cu emisie de pozitroni ce folosește fluorodeoxyglucose (FDG-PET) a arătat rezultate similare pentru CT, RMN și ultrasunete; imaginile la PET au fost nesatisfăcătoare.

Direcții noi Vascularizația modificată a tumorii este o consecință a tratamentelor cu țintă moleculară și reprezintă baza noilor tehnologii imagistice ce includ ultrasunete cu substanță de contrast (CEUS) și RMN în dinamică.

DIAGNOSTICUL PATOLOGIC Dovezile histologice ale prezenței CHC sunt obținute prin biopsia hepatică cu ac gros de la nivelul formațiunii tumorale sub ghidare ecografică și prin biopsii din mai multe zone alte ficatului. Riscul de sângerare este crescut față de alte cancere deoarece (1) tumorile sunt hipervascularizate și (2) pacienții au adesea trombocitopenie și factori ai coagulării sintetizați în ficat scăzuți. Riscul de sângerare este crescut în continuare în prezența ascitei. Depistarea tumorii prezintă o problemă neobișuită. Aspirațiile cu ac fin pot furniza material suficient pentru diagnosticul cancerului, dar biopsiile cu ac gros sunt preferate. Arhitectura țesutului permite deosebirea dintre CHC și adenocarcinom. Metodele laparoscopice pot fi de asemenea utilizate. În cazul pacienților suspectați cu afectarea venei porte, o biopsie cu ac gros a venei porte poate fi efectuată în siguranță. Dacă este pozitivă, este privită ca un criteriu de excludere pentru transplant în CHC.

Direcții noi Imunohistochimia a devenit dominantă. Subgrupurile prognostice sunt definite pe baza proteinelor căii de semnalizare a creșterii și pe strategiile de genotipare. Mai mult de atât, profilul molecular al ficatului afectat a oferit dovezi ale prezenței unui „efect de țesut" al cirozei în generarea CHC recurente sau CHC nou după rezecția primară.

SCREENING-UL POPULAȚIILOR CU RISC RIDICAT

Nu s-a observat că screening-ul salvează vieți. Studiile prospective asupra populațiilor cu risc ridicat au arătat că ecografia a fost mult mai sensibilă decât creșterea AFP. Un studiu italian asupra pacienților cu ciroză a identificat o incidență a CHC timpuriu de 3%, dar nu a arătat nicio creștere a numărului de detecții al tumorilor potențial curabile prin screening agresiv. Strategiile de prevenție ce includ vaccinarea universală împotriva hepatitei sunt mult mai eficiente probabil decât screening-ul. În ciuda absenței ghidurilor oficiale, cei mai mulți medici au efectuat 6 examinări lunare ale AFP și CT (sau ecografie) în urmărirea pacienților cu risc crescut (purtători ai HBV, ciroză post HCV, antecedente heredocolaterale de CHC).

Direcții actuale

Analiza cost-beneficiu nu este convingătoare încă, chiar dacă screening-ul este în mod intuitiv rezonabil. Cu toate acestea, studiile asupa zonelor cu un număr mare de purtători ai HBV au arătat un beneficiu al supraviețuirii datorat screening-ului, deoarece s-a diagnosticat într-un stadiu timpuriu. Gama-glutamil transpeptidaza pare utilă în detecția tumorilor mici.

TRATAMENT Carcinomul hepatocelular

Cei mai mulți pacienți cu CHC au două boli de ficat, ciroză și CHC, fiecare dintre ele fiind o cauză independentă de deces. Prezența cirozei limitează de obicei rezecția chirurgicală, terapiile ablative și chimioterapia. Cu toate acestea, evaluarea pacienților și planificarea tratamentului trebuie să ia în considerare severitatea bolii hepatice necanceroase. Alegerea managementului clinic al CHC poate fi complex (Fig. 50-1, Tabelele 50-5 și 50-6). Evoluția naturală a CHC este extrem de variabilă. Pacienții care se prezintă cu tumori avansate (invazie vasculară, simptome, diseminare extrahepatică) au o supraviețuire medie de aproximativ 4 luni, cu sau fără tratament. Rezultatele tratamentelor din literatură sunt greu de interpretat. Supraviețuirea nu este întotdeauna o măsură a eficacității tratamentului din cauza efectelor adverse asupra supraviețuirii a bolii hepatice preexistente. O echipă multidisciplinară, ce include un gastroenterolog, radiolog intervențional, chirurg oncolog, chirurg ce se ocupă cu transplantul și un oncolog, este importantă pentru înțelegerea managementului pacienților cu CHC.

CHC ÎN STADIILE I ȘI II Tumorile aflate în stadiu timpuriu sunt tratate cu succes, folosindu-se diverse metode, inclusiv rezecția chirurgicală, ablația locală (termală sau cu radiofrecvență [RFA]) și tratamentele cu injecții locale (Tabelul 50-6). Deoarece majoritatea pacienților cu

Scanned with OKEN Scanner

porte, altfel normală. Pentru a determina corect dimensiunea tumorii, extinderea și prezența invaziei venei porte, ar fi necesară un CT elicoidal/trifazic al abdomenului și al pelvisului, efectuat prin tehnica ce folosește un bolus rapid cu substanță de contrast pentru a determina leziunile vasculare tipice pentru CHC. Invazia venei porte este detectată normal ca o obstrucție și o expansiune a vaselor. Un CT toracic este utilizat pentru a exclude metastazele. RMN-ul poate, de asemenea, să furnizeze informații detaliate, în special prin folosirea substanțelor de contrast nou apărute. Ethiodolul (Liplodol) este o substanță uleioasă organo-iodată reținută de tumorile hepatice, ce poate fi administrată prin injectarea în artera hepatică (5-15 mL) pentru evaluarea la CT o săptămână mai târziu. În cazul tumorilor mici, injectarea de ethiodol este foarte folositoare înainte de biopsie, deoarece prezența la histologie a coloratiei constituie dovada că acul a luat o biopsie din formațiunea suspectată. O comparație prospectivă a CT-ului trifazic, RMN-ului cu gadolinium, a ecografiei și a tomografiei cu emisie de pozitroni ce folosește fluorodeoxyglucose (FDG-PET) a arătat rezultate similare pentru CT, RMN și ultrasunete; imaginile la PET au fost nesatisfăcătoare.

Direcții noi Vascularizația modificată a tumorii este o consecință a tratamentelor cu țintă moleculară și reprezintă baza noilor tehnologii imagistice ce includ ultrasunete cu substanță de contrast (CEUS) și RMN în dinamică.

DIAGNOSTICUL PATOLOGIC Dovezile histologice ale prezenței CHC sunt obținute prin biopsia hepatică cu ac gros de la nivelul formațiunii tumorale sub ghidare ecografică și prin biopsii din mai multe zone alte ficatului. Riscul de sângerare este crescut față de alte cancere deoarece (1) tumorile sunt hipervascularizate și (2) pacienții au adesea trombocitopenie și factori ai coagulării sintetizați în ficat scăzuți. Riscul de sângerare este crescut în continuare în prezența ascitei. Depistarea tumorii prezintă o problemă neobișuită. Aspirațiile cu ac fin pot furniza material suficient pentru diagnosticul cancerului, dar biopsiile cu ac gros sunt preferate. Arhitectura țesutului permite deosebirea dintre CHC și adenocarcinom. Metodele laparoscopice pot fi de asemenea utilizate. În cazul pacienților suspectați cu afectarea venei porte, o biopsie cu ac gros a venei porte poate fi efectuată în siguranță. Dacă este pozitivă, este privită ca un criteriu de excludere pentru transplant în CHC.

Direcții noi Imunohistochimia a devenit dominantă. Subgrupurile prognostice sunt definite pe baza proteinelor căii de semnalizare a creșterii și pe strategiile de genotipare. Mai mult de atât, profilul molecular al ficatului afectat a oferit dovezi ale prezenței unui „efect de țesut" al cirozei în generarea CHC recurente sau CHC nou după rezecția primară.

SCREENING-UL POPULAȚIILOR CU RISC RIDICAT

Nu s-a observat că screening-ul salvează vieți. Studiile prospective asupra populațiilor cu risc ridicat au arătat că ecografia a fost mult mai sensibilă decât creșterea AFP. Un studiu italian asupra pacienților cu ciroză a identificat o incidență a CHC timpuriu de 3%, dar nu a arătat nicio creștere a numărului de detecții al tumorilor potențial curabile prin screening agresiv. Strategiile de prevenție ce includ vaccinarea universală împotriva hepatitei sunt mult mai eficiente probabil decât screening-ul. În ciuda absenței ghidurilor oficiale, cei mai mulți medici au efectuat 6 examinări lunare ale AFP și CT (sau ecografie) în urmărirea pacienților cu risc crescut (purtători ai HBV, ciroză post HCV, antecedente heredocolaterale de CHC).

Direcții actuale

Analiza cost-beneficiu nu este convingătoare încă, chiar dacă screening-ul este în mod intuitiv rezonabil. Cu toate acestea, studiile asupa zonelor cu un număr mare de purtători ai HBV au arătat un beneficiu al supraviețuirii datorat screening-ului, deoarece s-a diagnosticat într-un stadiu timpuriu. Gama-glutamil transpeptidaza pare utilă în detecția tumorilor mici.

TRATAMENT Carcinomul hepatocelular

Cei mai mulți pacienți cu CHC au două boli de ficat, ciroză și CHC, fiecare dintre ele fiind o cauză independentă de deces. Prezența cirozei limitează de obicei rezecția chirurgicală, terapiile ablative și chimioterapia. Cu toate acestea, evaluarea pacienților și planificarea tratamentului trebuie să ia în considerare severitatea bolii hepatice necanceroase. Alegerea managementului clinic al CHC poate fi complex (Fig. 50-1, Tabelele 50-5 și 50-6). Evoluția naturală a CHC este extrem de variabilă. Pacienții care se prezintă cu tumori avansate (invazie vasculară, simptome, diseminare extrahepatică) au o supraviețuire medie de aproximativ 4 luni, cu sau fără tratament. Rezultatele tratamentelor din literatură sunt greu de interpretat. Supraviețuirea nu este întotdeauna o măsură a eficacității tratamentului din cauza efectelor adverse asupra supraviețuirii a bolii hepatice preexistente. O echipă multidisciplinară, ce include un gastroenterolog, radiolog intervențional, chirurg oncolog, chirurg ce se ocupă cu transplantul și un oncolog, este importantă pentru înțelegerea managementului pacienților cu CHC.

CHC ÎN STADIILE I ȘI II Tumorile aflate în stadiu timpuriu sunt tratate cu succes, folosindu-se diverse metode, inclusiv rezecția chirurgicală, ablația locală (termală sau cu radiofrecvență [RFA]) și tratamentele cu injecții locale (Tabelul 50-6). Deoarece majoritatea pacienților cu

Scanned with OKEN Scanner

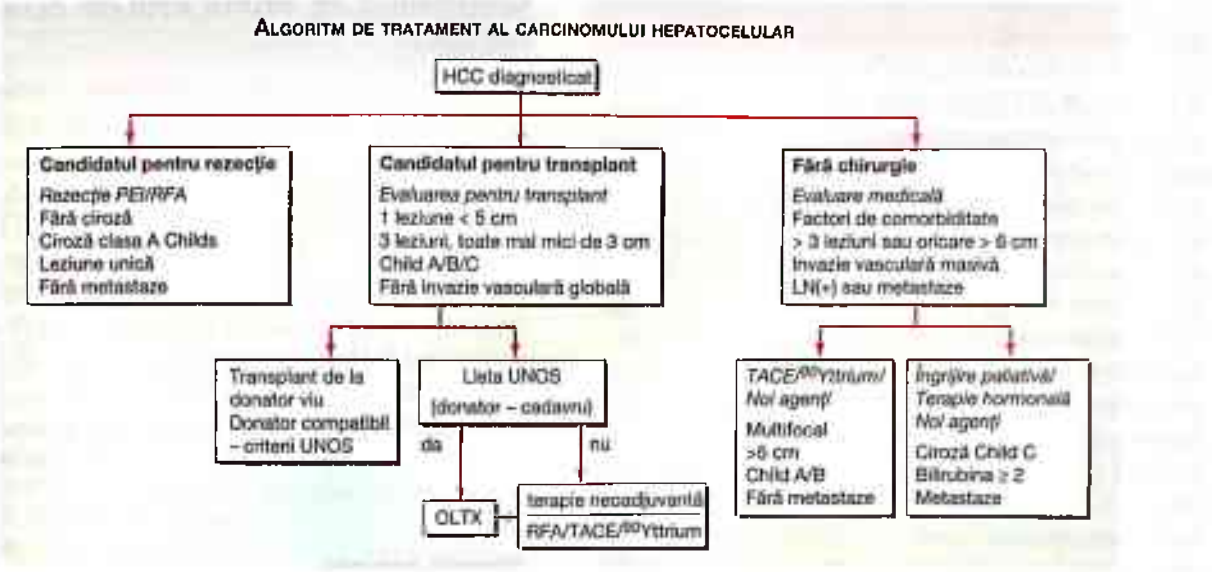


FIGURA 50-1
Algoritmul de tratament în cancerul hepatocelular. Metoda de tratament al pacienților cu cancer hepatocelular. Evaluarea clinică inițială are obiectivul de a aprecia extinderea tumorii și a afectării funcționale hepatice preexistente cauzată de ciroză. Pacienții sunt clasificați ca având tumoră rezecabilă, tumoră nerezecabilă sau candidați pentru transplant. NL, nodul limfatic; OLTX, transplant hepatic ortotopic; IPE, injecție percutanată cu etanol; ARF, ablație prin radiofrecvență; CETA, chimioembolizare transarterială; UNOS, United Network for Organ Sharing. Child A/B/C se referă la clasificarea Child-Pugh a insuficienței hepatice.

TABEL 50-5

OPȚIUNILE DE TRATAMENT PENTRU CANCERUL HEPATOCELULAR
Chirurgie
Rezecție
Transplant hepatic
Tratamente ablative locale
Criochirurgie
Ablație cu radiofrecvență (AFR)
Injectarea percutanată cu etanol (IPE)
Tratamente locale: tratamente prin transcateter arterial hepatic
Chimioterapie transarterială
Embolizare transarterială
Chimioembolizare transarterială
Medicamente care înlătură dilatațiile vasculare
Radioterapie transarterială:
Microsfere cu ^{90}Yttrium
^{131}Iodine – Ethiodol
Radioterapie externă adecvată
Tratamente sistemice
Tratamente cu țintă moleculară (sorafenib etc.)
Chimioterapie
Imunoterapie
Terapie hormonală + controlul greutății
Tratamente suportive

CHC au ficatul afectat din cauza cirozei, au un risc de a face ulterior tumori hepatice primare multiple. Mulți dintre ei vor avea o afectare hepatică preexistentă semnificativă și s-ar putea să nu tolereze o pierdere chirurgicală majoră a parenchimului hepatic și s-ar putea să fie eligibili pentru transplantul de ficat ortotopic (OLTX). Transplantul de la rudele donatoare a crescut în popularitate, lucru ce a dus la scăderea spre zero a timpului de așteptare pentru transplant. Un principiu important în tratarea CHC este utilizarea unui tratament ce protejează ficatul și concentrarea atât pe tratamentul tumorii, cât și al cirozei.

Excizia chirurgicală Riscul unei hepatectomii majore este mare (mortalitate 5-10%) din cauza bolii hepatice preexistente și a potențialului de a face insuficiență hepatică, dar este acceptabil în anumite cazuri. Ocluzia de venă portă preoperator poate fi efectuată uneori pentru a atrofia lobul afectat de CHC și de a hipertrofia compensator ficatul neafectat, lucru ce permite o rezecție în siguranță. Ecografia intraoperatorie (EI) este folositoare pentru planificarea metodei chirurgicale. Ecografia poate furniza imagini despre structurile vasculare majore din proximitate ce pot fi implicate în timpul disecției. În cazul pacienților cu ciroză, orice intervenție chirurgicală hepatică majoră poate da insuficiență hepatică. Clasificarea Child-Pugh a insuficienței hepatice este încă o metodă de prognostic de încredere a toleranței

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 50-6

CÂTEVA TRIALURI CLINICE RANDOMIZATE CE IMPLICĂ CHIMIOEMBOLIZAREA ARTERIALĂ TRANSHEPATICĂ (CETA) PENTRU CARCINOMUL HEPATOCELULAR

AUTOR	AN	SUBSTANȚA 1	SUBSTANȚA 2	EFECT ASUPRA SUPRAVIEȚUIRII
Kawaii	1992	Doxorubicină + Embo	Embo	Nu
Chang	1994	Cisplatin + Embo	Embo	Nu
Hatanaka	1995	Cisplatin, Doxorubicină + Embo	Same +Lipiodol	Nu
Unchino	1993	Cisplatin, Doxorubicină + oral FU	Same + Tamoxifen	Nu
Lin	1988	Embo	Embo + IV FU	Nu
Yoshikawa	1994	Epirubicin + Ethiodol	Epirubicin	Nu
Pelletier	1990	Doxorubic + Gelfoam	Niciuna	Nu
Trinchet	1995	Cisplatin + Gelfoam	Niciuna	Nu
Bruix	1998	Coils și Gelfoam	Niciuna	Nu
Pelletier	1998	Cisplatin + Ethiodol	Niciuna	Nu
Trinchet	1995	Cisplatin + Gelfoam	Niciuna	Nu
Lo	2002	Cisplatin + Ethiodol	Niciuna	Da
Llovet	2002	Doxorubicin + Ethiodol	Niciuna	Da

Abrevieri: Embo, embolizare; FU, 5-fluorouracil.

chirurgiei hepatice și doar pacienții cu Child A pot face o rezecție chirurgicală. Pacienților cu Child B și C cu stadiile I și II ale CHC ar trebui să li se efectueze OLTX dacă este cazul, la fel și în cazul pacienților cu ascită sau cu un istoric recent de hemoragie variceală. Chiar dacă excizia chirurgicală deschisă este cea mai de încredere, pacienților li s-ar putea efectua rezecția folosind metoda laparoscopică, ce utilizează ARF sau injectarea percutanată cu etanol (IPE). Nu s-au efectuat comparații corespunzătoare ale acestor metode diferite și alegerea tratamentului este adesea în funcție de abilitățile practice.

Metodele ablative locale Ablația prin radiofrecvență (ARF) folosește căldură pentru extirparea tumorii. Dimensiunea maximă a probei permite o zonă de necroză de 7 cm, ceea ce este potrivit unei tumori de 3-4 cm. Căldura omoară celulele de la nivelul zonei de necroză. Tratamentul tumorilor din preajma pediculilor portali principali poate provoca lezarea ductului biliar și obstrucție. Acest lucru limitează localizarea tumorilor ce sunt anatomic potrivite pentru această tehnică. AFR poate fi efectuată percutanat cu ghidare CT sau ecografică, sau în timpul laparoscopiei sub ghidare ecografică.

Tratamentul cu injecții locale Numeroase substanțe au fost utilizate pentru injectarea locală la nivelul tumorii, cel mai frecvent, ethanol (IPE). CHC relativ moale în cadrul background-ului puternic afectat al unui ficat cirotic permite injectarea unor cantități mari de etanol la nivelul tumorii, fără difuziune în parenchimul hepatic sau fără scurgere în afara ficatului. IPE cauzează o distrugere directă a celulelor canceroase, dar nu este țintită asupra tumorii și distruge și celulele normale din vecinătate. Cu toate acestea, sunt necesare adesea injectări multiple (în medie trei), față de una în cazul ARF. Cea mai mare tumoră ce poate fi tratată este de maximum 3 cm, folosind chiar mai multe injecții.

Direcții actuale Rezecția și ARF prezintă rezultate similare.

Transplantul de ficat (OLTX) O soluție viabilă în cazul tumorilor aflate în stadiile I și II pe un ficat cirotic este OLTX, cu o supraviețuire asemănătoare cazurilor fără cancer. În cazul pacienților cu o singură formațiune ≤ 5 cm sau trei sau mai puțini nodulganglioni, fiecare ≤ 3 cm (criteriile Milan), OLTX a dus la o supraviețuire excelentă fără recădere (≥ 70% la 5 ani). În cazul CHC avansat, s-a renunțat la OLTX din cauza numărului ridicat de recurențe. Scorul ce prioritizează OLTX a făcut în trecut ca pacienții cu CHC să aștepte prea mult pentru OLTX, lucru ce a dus la un stadiu avansat al tumorii în timpul așteptării lor pentru un transplant de ficat. Au fost folosite mai multe tratamente ca o punte spre OLTX, inclusiv AFR, polyethylenimin și chimioembolizare prin transcateter arterial (TACE). Pare clar că aceste tratamente pretransplant permit pacienților să rămână pe lista de așteptare mai mult timp, oferindu-le șanse mai mari pentru un transplant. Ceea ce rămâne neclar, totuși, este dacă acest lucru prelungește supraviețuirea după transplant. În plus, nu se cunoaște dacă pacienții care au avut un tratament preoperator al tumorii(lor), urmează pattern-ul recurenței prezis al statusului tumorii din momentul transplantului (ex. tratament ablativ local) sau dacă urmează evoluția dată de parametrii tumorali prezenți înainte de acest tratament. Sistemul de punctare al scorului de prioritizare al primitorilor de OLTX creat de The United Network for Organ Sharing (UNOS) include acum puncte

suplimentare pentru pacienții cu CHC. Succesul programelor de transplant hepatic de la rudele în viață a făcut de asemenea ca pacienții cu CHC să obțină un transplant mai devreme și adesea având un succes mai mare decât tumorile mai mici.

Direcții actuale Criteriile extinse în cazul CHC mari, ce sunt în afara criteriilor Milan (o formațiune < 5 cm sau trei formațiuni, fiecare < 3 cm), sunt din ce în ce mai mult acceptate de către diverse regiuni UNOS pentru OLTX cu o supraviețuire pe termen lung satisfăcătoare. Mai mult de atât, micșorarea CHC prin tratament medical (CETA) este din ce în ce mai recunoscut ca un tratament acceptabil înainte de OLTX.

Tratament adjuvant Rolul chimioterapiei adjuvante în cazul pacienților cu rezecție sau OLTX rămâne neclar. Ambele abordări adjuvant și neoadjuvant au fost studiate, dar nu a fost găsit niciun avantaj clar în privința vindecării sau a supraviețuirii. Cu toate acestea, o metaanaliză asupra mai multor studii arată o îmbunătățire semnificativă a vindecării și a supraviețuirii. Chiar dacă analiza studiilor asupra chimioterapiei sistemice adjuvante postoperatorii nu a demonstrat niciun avantaj al vindecării sau al supraviețuirii, studii asupra CETA și ^{131}I-Ethiodol neoadjuvant au arătat îmbunătățirea supraviețuirii post rezecție.

Direcții actuale Este în desfășurare un studiu extins ce analizează rezecția cu sau fără sorafenib (discutat mai târziu).

STADIILE III ȘI IV ALE CHC Există puține opțiuni chirurgicale pentru tumorile aflate în stadiul III ce afectează structurile vasculare majore. În cazul pacienților cu ciroză, o hepatectomie majoră este fezabilă, chiar dacă prognosticul este nefavorabil. Pacienții cu ciroză Child A ar putea suferi o rezecție, dar o lobectomie este asociată cu morbiditate și mortalitate semnificative și prognosticul pe termen scurt este slab. Cu toate acestea, un procent mic dintre pacienți vor avea o creștere a supraviețuirii pe termen lung, lucru ce justifică o tentativă de rezecție când este posibil. Din cauza tipului agresiv al acestor tumori, chiar și rezecțiile făcute cu succes pot fi urmate de recurențe rapide. Acești pacienți nu sunt considerați candidați pentru transplant din cauza ratei mari de recurență, doar dacă tumorile pot fi în primă fază micșorate, folosind tratament neoadjuvant. Scăderea dimensiunii tumorii primare permite o intervenție chirurgicală mai ușoară și amânarea intervenției permite vizualizarea afectărilor extrahepatice prin metode imagistice și, astfel, evitarea OLTX nefolositoare. Prognosticul este slab în cazul tumorilor aflate în stadiul IV și nu este recomandat niciun tratament chirurgical.

Chimioterapia sistemică Un număr mare de studii cu grup martor și fără grup martor au fost efectuate cu cele mai multe clase de chimioterapice. Nicio substanță sau combinație de substanțe administrate în mod sistematic și reproductibil nu duce la o rată de răspuns de măcar 25% și nici nu are vreun efect asupra supraviețuirii.

Chimioterapia regională Spre deosebire de rezultatele negative ale chimioterapiei sistemice, mai multe substanțe administrate prin artera hepatică acționează asupra CHC limitat la nivelul ficatului (Tabelul 50-6). Două studii control randomizate au arătat un avantaj asupra supraviețuirii al CETA într-un subgrup de pacienți selectat. Unul a folosit doxorubicină și celălalt a folosit cisplatin. În ciuda faptului că o eliminare hepatică crescută a chimioterapiei a fost găsită la puține medicamente, unele medicamente, precum cisplatin, doxorubicină, mitomycin C și posibil neocarzinostatin, produc răspunsuri obiective importante când sunt administrate regional. Sunt disponibile puține date asupra perfuziei arteriale hepatice continue în cazul CHC, chiar dacă studiile pilot cu cisplatin au arătat rezultate încurajatoare. Din cauză că studiile nu au stratificat în mod obișnuit răspunsurile sau supraviețuirea în funcție de stadializarea TNM, este dificil de cunoscut prognosticul pe termen lung în relație cu extinderea tumorii. Cele mai multe studii asupra chimioterapiei arteriale hepatice regionale utilizează, de asemenea, o substanță cu efect de embolizare precum Ethiodol, particule cu gelatină sub formă de burete (Gelfoam), amidon (Spherex) sau microsfere. Două produse au în compoziție microsfere cu dimensiuni în limite stabilite – Embospheres (Biospheres) și Contour SE – ce utilizează particule cu dimensiuni de 40-120, 100-300, 300-500 și 500-1000 μm. Diametrul optim al particulelor pentru CETA urmează a fi stabilit. Sunt raportate în mod consecvent rate de răspuns obiectiv mai ridicate în cazul administrării arteriale a medicamentelor împreună cu una din formele de ocluzie arterială hepatică în comparație cu orice formă de chimioterapie sistemică până în momentul actual. Folosirea la scară largă a oricărei forme de embolizare adăugată la chimioterapie contribuie la toxicitatea acesteia. Acest lucru include febra frecventă, dar tranzitorie, durerea abdominală și anorexia (toate la > 60% dintre pacienți). În plus, > 20% dintre pacienți au ascită mărită sau creșterea tranzitorie a transaminazelor. Spasmul arterei cistice și colecistita sunt de asemenea des întâlnite. Cu toate acestea, au fost obținute răspunsuri mai bune. Toxicitatea hepatică asociată cu embolizarea poate fi ameliorată prin folosirea microsferelor de amidon degradabile, cu o rată de răspuns de 50-60%. Două studii randomizate ce au inclus CETA vs. placebo au arătat un beneficiu asupra supraviețuirii în ceea ce privește tratamentul (Tabelul 50-6). În plus, nu este clar dacă criteriile de răspuns oncologic la CT sunt potrivite pentru CHC. O pierdere a vascularizației la CT, fără modificarea dimensiunii, poate reprezenta un indiciu al pierderii viabilității, arătând un răspuns la CETA. O problema

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 50-7

TRATAMENTE ȚINTĂ ÎN CHC: STUDII

FAZA III	ȚINTĂ	SUPRAVIEȚUIRE (luni)
Sorafenib vs. placebo	Raf, VEGFR, PDGFR	10,7 vs. 7,9
Sorafenib vs. placebo	Raf, WGFR, PDGFR	6,5 vs. 4,2
Faza II		
Sorafenib		9
Sorafenib (asiatici)		5
Sunitinib		9,8, 8 (2 studii)
Bevacizumab	VEGF	12,4
Bevacizumab plus erlotinib	VEGF plus EGFR	15,6
Bevacizumab plus capecitabine		8
Erlotinib	EGFR	13, 10.,7 (2 studii)
Linifanib	VEGFR, PDGF	9,7
Brivanib	VEGFR, FGFR	10

Abrevieri: EGFR, receptorul factorului de creștere epidermică; FGFR, receptorul factorului de creștere fibroblastică; PDGF, factorul de creștere derivat din plachete; PDGFR, receptorul factorului de creștere derivat din plachete; Raf, fibrosarcom cu creștere rapidă; VEGF, factorul de creștere al endoteliului vascular; VEGFR, receptorul factorului de creștere al endoteliului vascular.

majoră prezentă în studiile pe CETA în ceea ce privește beneficiul asupra supraviețuirii este că mulți din pacienții cu CHC mor din cauza cirozei existente, nu din cauza tumorii. Cu toate acestea, îmbunătățirea calității vieții este o țintă justificabilă a tratamentului regional.

Tratamente noi Principala descoperire a fost un beneficiu asupra supraviețuirii în cazul studiilor control pe sorafenib per os (Nexavar) vs. placebo în două trialuri randomizate, lucru ce a dus la aprobarea de către FDA. Cu toate acestea, răspunsurile tumorii au fost neglijabile și supraviețuirea în grupul de asiatici tratat a fost mai mică față de grupul placebo în studiul vestic (**Tabelul 50-7**). Mai mult decât atât, o supraviețuire prelungită a fost raportată în faza a II-a a studiilor ce au folosit substanțe mai noi, precum bevacizumab plus erlotinib. Câteva forme de *radioterapie* au fost folosite în tratamentul CHC, inclusiv radioterapie externă și radioterapie conformațională tridimensională. Hepatita postiradiere rămâne o problemă a limitării dozei. Substanța pură radioactivă ^{90}Yttrium atașată fie la microsfere de sticlă sau de rășină a fost evaluată în faza a II-a a studiilor asupra CHC și are efecte asupra supraviețuirii încurajatoare prezentând toxicitate minimă. Trebuie efectuate însă studii randomizate. Vitamina K a fost evaluată în studii clinice fiind folosite doze mari pentru acțiunea ei ce inhibă CHC. Această idee este bazată pe defectul biochimic caracteristic al CHC și anumite niveluri plasmatice ridicate ale

TABEL 50-8

CÂTEVA TRATAMENTE MEDICALE NOI PENTRU CANCERUL HEPATOCELULAR

Antagoniști ai receptorului EGF: erlotinib, gefitinib, lapatinib, cetuximab, brivanib
Antagoniști ai multikinazei: sorafenib, sunitinib
Antagoniști ai VEGF: bevacizumab
Antagoniști ai VEGFR: ABT-869 (linifanib)
Antagoniști mTOR: sirolimus, temsirolimus, everolimus
Inhibitori ai proteozomilor: bortezomib
Vitamina K
^{131}I – Ethiodol (lipiodol)
^{131}I – Ferritin
Microsfere cu ^{90}Yttrium (TheraSphere, SIR-spheres)
^{166}Holmium, ^{188}Rhenium
Radioterapie conformațională tridimensională
Radioterapie în doză mare cu protoni
Gamma kinfe, CyberKnife
Noi ținte: inhibitori ai kinazelor dependente de ciclină (Cdk) și caspazele.

Abrevieri: EGF, factorul de creștere al epidermei; VEGF, factorul de creștere al endoteliului vascular; VEGFR, receptorul factorului de creștere al endoteliului vascular.

protrombinei imature (DCO sau PIVKA-2), din cauza unui defect în activitatea protrombin carboxylazei, o enzimă dependentă de vitamina K. Două studii control randomizate din Japonia arată o scădere a apariției cancerului.

Direcții actuale Mai multe tratamente noi sunt evaluate în cazul CHC (**Tabelul 50-8**). Acestea includ substanțe biologice precum Raf kinaza și inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF); ^{90}Yttrium pare promițător fără toxicitatea chimioterapiei și vitamina K_2 pare să prevină recidivele post-rezecție. Problema donatorilor în viață în cazul OLTX se rezolvă în cele din urmă cu o creștere a participării acestora și criteriile pentru OLTX în cazul CHC mai mari se modifică încetul cu încetul. Este încurajată participarea pacienților în studii clinice pentru evaluarea tratamentelor noi (*www.clinicaltrials.gov*).

REZUMAT (TABELUL 50-5)

Cele mai frecvente tipuri de prezentare ale unui pacient

1. Un pacient cu istoric cunoscut de hepatită, icter sau ciroză, cu anomalii la ecografie sau CT, sau creșterea AFP sau DCP (PIVKA-2).
2. Un pacient cu testele funcției hepatice modificate găsite la o examinare de rutină.
3. Examinare radiologică pentru un transplant de ficat din cauza cirozei.
4. Simptome ale CHC ce includ caşexie, durere abdominală sau febră.

Istoric și examen clinic

1. Icter clinic, astenie, prurit (mâncărime), tremor sau dezorientare.
2. Hepatomegalie, splenomegalie, ascită, edem periferic, semne ale insuficienței hepatice la nivelul pielii.

Evaluare clinică

1. Teste sangvine: hemoleucogramă completă, teste ale funcției hepatice, nivelul de amoniac, electroliți, AFP și DCP (PIVKA-2), Ca^{2+} și Mg^{2+}, serologie pentru hepatita B, C și D (și ADN HBV sau ARN HCV cantitativ, dacă oricare din ele este pozitiv), neurotensina (caracteristic pentru CHC fibrolamelar).
2. CT elicoidal (spiral) dinamic trifazic al ficatului (dacă este necorespunzător, atunci se va efectua un RMN), CT toracic, endoscopie și colonoscopie (pentru varice, sângerare, ulcere) ca și scanarea creierului (doară dacă există simptome sugestive).
3. Biopsie centrală: a tumorii și o biopsie a ficatului înconjurător.

Tratament (Tabelul 50-5 și 50-6)

1. CHC < 2 cm: ARF, IPE sau rezecție.
2. CHC > 2 cm, fără invazie vasculară: rezecția ficatului, ARF sau OLTX.
3. Tumori unilobare multiple sau tumoră cu invazie vasculară: CETA sau sorafenib.
4. Tumori bilobare, fără invazie vasculară: CETA cu OLTX pentru pacienții cu răspuns tumoral.
5. CHC extrahepatic sau bilirubină crescută: sorafenib sau bevacizumab plus erlotinib (studii asupra combinațiilor de substanțe sunt în desfășurare).

ALTE TUMORI HEPATICE PRIMARE

CHC FIBROLAMELAR (CHC-FL)

Acest tip mai rar de CHC are o histologie total diferită față de CHC ce apare la adulți. Niciun factor cauzator cunoscut pentru CHC nu este valabil pentru acest tip. Este o boală specifică adulților tineri, adesea adolescenților și predominant la femei. Este AFP negativ, dar pacienții au în mod specific niveluri crescute ale neurotensinei sangvine, teste ale funcției hepatice normale și nu au ciroză. Radiologia este asemănătoare CHC, cu excepția prezenței invaziei venei porte caracteristice tipului ce apare la adulți care, în acest caz, este mai puțin întâlnită. Cu toate că este adesea multifocal și, astfel, nerezecabil, metastazele sunt întâlnite în special la nivelul plămânilor și al ganglionilor limfatici regionali, dar supraviețuirea este adesea mai bună decât în cazul CHC la adulți. Tumorile rezecabile sunt asociate cu o supraviețuire la 5 ani ≥ 50%. Pacienții se prezintă adesea cu un ficat foarte mărit sau cu o pierdere în greutate neexplicabilă, febră sau teste ale funcției hepatice crescute la o examinare de rutină. Aceste formațiuni mari sugerează o creștere destul de lentă pentru multe din tumori. Rezecția chirurgicală este cea mai bună opțiune, chiar dacă au apărut metastaze, deoarece aceste tumori răspund mult mai slab la chimioterapie față de CHC ce apare la adulți. Chiar dacă au fost raportate mai multe OLTX în cazul CHC-FL, decesul apare din cauza recidivelor, cu o întârziere de 2–5 ani față de OLTX pentru CHC ce apare la adulți. Sunt raportate răspunsuri episodice la gemcitabine plus cisplatin-CETA.

HEMANGIOENDOTELIOMUL EPITELIOID (HEE)

Această tumoră vasculară rară a adulților este de asemenea în mod obișnuit multifocală și poate fi asociată cu o supraviețuire prelungită, chiar în prezența metastazelor, cel mai adesea întâlnite la nivelul plămânilor. De obicei, nu există și ciroză asociată. Din punct de vedere histologic, aceste tumori sunt la limita malignității și exprimă factorul VIII, ceea ce confirmă originea lor endotelială. OLTX poate oferi o supraviețuire prelungită.

COLANGIOCARCINOMUL (CCC)

CCC cuprinde în special adenocarcinoamele secretante de mucină (diferite de CHC) ce apar la nivelul ductelor biliare. Sunt grupate după locul anatomic de origine, intrahepatic, hilar (central, aproximativ 65% din CCC) și periferic (sau distal, aproximativ 30% din CCC). Apar mult mai puțin pe baza cirozei față de CHC, cu excepția cirozei biliare primare. Tumorile nodulare ce apar la bifurcația ductului biliar comun sunt numite tumori *Klatskin* și sunt adesea asociate cu o vezică biliară distrusă, lucru ce obligă la o vizualizare a întregului arbore biliar. Metodele de abordare ale CCC central și ale CCC periferic sunt diferite. Incidența este în creștere. Chiar dacă cele mai multe CCC nu au o cauză evidentă, a fost identificat un număr de factori predispozanți. Bolile predispozante includ colangita sclerozantă primară [10–20% dintre pacienții cu colangită sclerozantă primară (CSP)], o afecțiune autoimună și fasciola hepatică la asiatici, în special *Opisthorchis viverrini* și *Clonorchis sinensis*. CCC pare să fie asociat cu orice cauză de inflamație sau lezare biliare cronică, cu boala hepatică alcoolică, coledocolitiază, chisturi coledociene (10%) și boala Caroli (o formă ereditară rară a ectaziei de duct biliar). CCC prezintă în mod tipic icter nedureros, adesea cu prurit sau pierdere în greutate. Diagnosticul este făcut prin biopsie, percutanat în cazul afectării hepatice periferice sau mai des prin colangiopancreatografie retrogradă endoscopică (ERCP) sub vizualizarea

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

directă a leziunilor centrale. Tumorile se colorează adesea pozitiv în prezența citokeratinelor 7, 8 și 19 și negativ în cazul citokeratinei 20. Cu toate acestea, histologia singură nu poate diferenția CCC de metastazele tumorilor primare localizate la nivelul colonului sau al pancreasului. Markerii tumorali par să fie nespecifici, dar CEA, CA 19-9 și CA-125 sunt adesea crescuți la pacienții cu CCC și sunt utili pentru urmărirea răspunsului la tratament. Evaluarea radiologică începe în mod tipic cu ecografie, foarte folositoare în vizualizarea ductelor biliare dilatate și apoi se continuă cu RMN sau colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică (MRCP) sau cu CT elicoidal. Colangiopancreatografia invazivă (ERCP) este folosită pentru a defini arborele biliar și pentru a obține o biopsie sau pentru decompresia unui arbore biliar obstruat prin plasarea unui stent intern. Dacă intervenția nu are succes, va fi nevoie de drenare biliară percutanată, scurgerea făcându-se într-o pungă externă. Tumorile centrale invadează adesea hilul hepatic și afectarea nodulilor limfatici locoregionali este frecventă.

TRATAMENT Colangiocarcinomul

CCC hilar este rezecabil la aproximativ 30% dintre pacienți și adesea implică rezecția ductului biliar și limfadenectomie. Supraviețuirea obținută este de aproximativ 24 de luni, cu recidive apărând în principal în timpul refacerii după operație, iar aproximativ 30% fiind la nivelul plămânilor și al ficatului. CCC distal, ce afectează canalele principale, este în mod normal tratat prin rezecția canalelor biliare extrahepatice, adesea prin pancreaticoduodenectomie. Supraviețuirea este similară. Din cauza ratelor crescute ale recidivelor locoregionale sau a marginilor chirurgicale pozitive, mulți pacienți primesc radioterapie adjuvantă postoperatorie. Efectul acesteia asupra supraviețuirii nu a fost evaluat. Brahiradioterapia intraluminală a arătat unele beneficii. Cu toate acestea, tratamentul fotodinamic a îmbunătățit supraviețuirea într-un studiu. Prin această metodă, este injectat intravenos porfimer sodium și apoi urmărit prin fotoactivarea intraluminală cu laser cu lumină roșie. OLTX a fost evaluat pentru tratamentul CCC nerezecabil. O supraviețuire de 5 ani a fost găsită la aproximativ 20%, astfel că entuziasmul a scăzut. Cu toate acestea, radioterapia neoadjuvantă cu chimioterapia sensibilizantă a prezentat o supraviețuire mai bună în cazul CCC ce a fost tratat prin OLTX și în prezent este folosit de către UNOS în cazul CCC perihilar, cu un diametru < 3 cm fără metastaze intra- sau extraheptice. Au fost evaluate mai multe substanțe chimioterapice în ceea ce privește activitatea și supraviețuirea în CCC nerezecabil. Cele mai multe au fost inactive. Cu toate acestea, gemcitabine administrat sistemic și la nivelul arterei hepatice a arătat rezultate promițătoare. Combinația dintre cisplatin și gemcitabine este considerat tratamentul standard în cazul CCC nerezecabil.

CANCERUL DE VEZICĂ BILIARĂ (CA VB)

Cancerul VB are un prognostic chiar mai rău decât CCC și are o supraviețuire de aproximativ 6 luni sau mai puțin. Femeile sunt mai afectate decât bărbații (4:1), față de CHC sau CCC și Ca VB este mai frecvent întâlnit față de CCC. Cei mai mulți pacienți au un istoric de litiază biliară, dar puțini pacienți cu litiază biliară dezvoltă Ca VB (aproximativ 0,2%). Este asemănător CCC și adesea este diagnosticat pe neașteptate în timpul intervenției pentru litiază biliară sau pentru colecistită. Prezentarea este tipică unei colecistite cronice, cu durere cronică la nivelul hipocondrului drept și pierdere în greutate. Există markeri serici folositori, dar care nu sunt necesari precum CEA și CA 19-9. Imaginile CT sau la MRCP arată în mod tipic o formațiune la nivelul veziciii biliare. Principala metodă de tratament este chirurgicală, fie colecistectomie simplă în cazul stadiului I, fie radicală în cazul stadiului II. Ratele de supraviețuire sunt aproape de 100% la 5 ani pentru stadiul I și variază între 60-90% la 5 ani pentru stadiul II. Pentru Ca VB mai avansat, rata de supraviețuire este scăzută, fiind nerezecabil. Radioterapia neoadjuvantă, folosită în prezența afectării ganglionilor limfatici, nu a determinat o îmbunătățire a supraviețuirii. Chimioterapia nu este folositoare în Ca VB avansat sau metastatic.

CANCERUL AMPULEI LUI VATER

Această tumoră apare la 2 cm de limita distală a canalului biliar comun și este în principal (90%) adenocarcinom. Ganglionii limfatici locoregionali sunt adesea implicați (50%) și ficatul este locul cel mai frecvent pentru metastaze. Cea mai frecventă formă de prezentare este icterul și mulți pacienți au de asemenea prurit, pierdere în greutate și durere epigastrică. Evaluarea inițială este efectuată prin ecografie pentru a observa afectarea vasculară, dilatarea biliară și formațiunile hepatice. Aceasta este urmată de CT sau MRI și în special de către MRCP. Cel mai eficient tratament este rezecția prin pancreatoduodenectomie cu păstrarea pilorului, o intervenție agresivă ce oferă o supraviețuire mai bună față de rezecția locală. Ratele de supraviețuire sunt de aproximativ 25% la 5 ani la pacienții operabili ce au ganglionii limfatici afectați și de aproximativ 50% la pacienții fără afectarea nodulilor. Spre deosebire de CCC, la aproximativ 80% dintre pacienți Ca VB este rezecabil la momentul diagnosticului. Chimioterapia adjuvantă sau radioterapia nu au arătat că îmbunătățesc supraviețuirea. În cazul tumorilor metastatice, chimioterapia este în prezent în stadiu experimental.

METASTAZELE LA NIVELUL FICATULUI

Acestea provin în special din tumorile primare ale colonului, ale pancreasului și ale sânului, dar pot avea originea la nivelul oricărui organ. Melanoamele oculare sunt predestinate pentru a da metastaze hepatice. Diseminarea tumorii la nivelul ficatului are de obicei un prognostic nefavorabil

pentru acel tip de tumoră. Metastazele hepatice colorectale și de la nivelul sânului au fost tratate anterior prin chimioterapie prin perfuzie arterială hepatică continuă. Totuși, sunt medicamente sistemice mai eficiente pentru fiecare dintre cele două tipuri de cancer, în special adăugarea oxaliplatinului în cazul cancerului colorectal, ce au redus utilizarea tratamentului prin perfuzie arterială hepatică. Într-un studiu randomizat mare ce a studiat efectele chimioterapiei sistemice versus perfuzionale plus sistemice în cazul metastazelor colorectale rezecate de la nivelul ficatului, pacienții ce au primit tratament perfuzional nu au avut un beneficiu al supraviețuirii, în principal din cauza diseminării extrahepatice. Microsferele de rășină cu ^{90}Yttrium sunt aprobate în Statele Unite pentru tratamentul metastazelor hepatice colorectale. Rolul acestei metode, singură sau în combinație cu chimioterapia, este evaluată în mai multe centre. Tratamentul paliativ constă în chimioembolizare, IPE sau ARF.

TUMORILE HEPATICE BENIGNE

Sunt trei tumori benigne mai frecvente și toate apar predominant la femei. Ele sunt reprezentate de *hemangioame, adenoame* și *hiperplazia nodulară focală* (HNF). HNF este în mod obișnuit benignă și nu necesită tratament. Hemangioamele sunt cele mai întâlnite și sunt pe deplin benigne. Tratamentul nu este necesar decât dacă creșterea lor determină simptome. Adenoamele sunt asociate cu utilizarea contraceptivelor. Acestea pot da durere și pot sângera sau se pot rupe, creând probleme acute. Principalul interes al medicului este potențialul scăzut de transformare malignă și un risc de sângerare de 30%. Din acest motiv, s-a depus un efort considerabil pentru a diferenția aceste trei entități din punct de vedere radiologic. În momentul descoperirii unei formațiuni hepatice, pacienții sunt sfătuiți să oprească consumarea steroizilor, deoarece, uneori, adenoamele pot să scadă. Adenoamele sunt tumori mari, cu diametrul de 8-15 cm. Din cauza dimensiunii și a potențialului malign cunoscut, dar scăzut, și a potențialului de sângerare, adenoamele sunt în mod obișnuit rezecate. Cea mai bună metodă de diagnostic este CT-ul trifazic, efectuat folosind un bolus rapid conform protocolului pentru CHC pentru imaginile timpului arterial, împreună cu imaginile timpului venos întârziat. Adenoamele nu apar în mod obișnuit în urma cirozei, chiar dacă și adenoamele, și CHC sunt vascularizate intens în timpul arterial la CT și ambele pot da hemoragie (40% dintre adenoame). Totuși, adenoamele au margini netede, bine definite și captează substanța de contrast omogen, în special în timpul venos portal la imaginile întârziate, când CHC nu captează. HNF prezintă o cicatrice centrală caracteristică, hipovasculară în timpul arterial și hipervasculară în timpul întârziat la CT. RMN este chiar mai sensibil în depistarea cicatricei centrale caracteristice ale HNF.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 51

CANCERUL DE PANCREAS

Irene Chong ■ David Cunningham

Cancerul de pancreas este a patra cauză de deces prin cancer în Statele Unite și este asociată cu un prognostic nefavorabil. Tumorile endocrine ce afectează pancreasul sunt discutate în Cap. 52. Adenocarcinoamele ductale infiltrative, subiectul acestui capitol, sunt cel mai des întâlnite și apar cel mai frecvent la nivelul capului pancreasului. În momentul diagnosticului 85-90% dintre pacienți sunt inoperabili sau au metastaze, lucru reflectat în rata de supraviețuire la 5 ani ce este de doar 5% pentru toate stadiile adunate. O supraviețuire la 5 ani îmbunătățită de până la 20% poate fi atinsă când tumora este detectată într-un stadiu timpuriu și când este realizată o rezecție chirurgicală completă.

EPIDEMIOLOGIE

Cancerul de pancreas reprezintă 3% din tumorile maligne nou diagnosticate din Statele Unite. Cel mai întâlnit grup de vârstă la momentul diagnosticului este cel de 60-79 de ani la ambele sexe. Cancerul de pancreas a fost diagnosticat la aproximativ 43 140 de pacienți și a numărat 36 800 de decese în 2010. În ultimii 30 de ani, supraviețuirea la 5 ani nu s-a îmbunătățit substanțial.

FACTORI DE RISC

Fumatul poate fi cauza a 20-25% dintre cancerele de pancreas și este cel frecvent factor de risc al acestei afecțiuni. Alți factori de risc nu sunt bine stabiliți din cauza rezultatelor inconsecvente ale studiilor epidemiologice, dar includ pancreatita cronică și diabetul. Este dificil de evaluat dacă aceste afecțiuni sunt legate cauzal sau se dezvoltă în urma apariției cancerului. Alcoolul nu pare să fie un factor de risc doar în cazul în care consumul în exces cauzează pancreatită cronică.

CONSIDERENTE GENETICE

Cancerul de pancreas este asociat cu un număr de caracteristici moleculare bine definite. Cele mai frecvente anomalii genetice cuprind mutațiile *KRAS*, majoritatea având modificări la nivelul codonului 12, ce sunt găsite la 60-75% dintre cancerele de pancreas. Genele supresoare tumorale *p16*, *p53* și *SMAD4* sunt frecvent inactivate; locusul genei *p16* de la nivelul cromozomului 9p21 este eliminată în până la 95% dintre tumori, gena *p53* este inactivată prin mutație sau eliminată în 50-70% dintre tumori și gena *SMAD4* este eliminată la 55% din tumorile pancreatice. Mai mult decât atât, inactivarea genei *SMAD4* este asociată cu o supraviețuirea mai proastă a pacienților cu adenocarcinom pancreatic îndepărtat chirurgical.

IGF-1R și kinaza de adeziune focală (FAK) interacționează pentru promovarea proliferării și supraviețuirea celulară, iar inhibarea lor simultană stopează în mod sinergic creșterea celulelor pancreatice. Supraexpresia și/sau activarea anormală a *c-Src* este frecvent observată, determinând aderiune celulară, o îmbunătățire a migrării, invadare și proliferare celulară. Supraviețuirea este supraevaluată în mai mult de 80% dintre tumorile pancreatice, ce rezultă într-o rezistență la apoptoză și secvențele genomice au identificat *PALB2* ca fiind o genă de susceptibilitate a cancerului de pancreas.

Până la 16% dintre cancerele de pancreas se crede că sunt moștenite. Acest lucru apare în trei categorii clinice diferite: (1) sindroame familiale neoplazice cu afectarea mai multor organe, (2) boli cronice determinate genetic și (3) cancer pancreatic familial cu anomalii genetice încă neidentificate, ce cuprind cea mai mare parte a cancerelor de pancreas moștenite. Sindroamele familiale neoplazice cu afectarea mai multor organe sunt reprezentate de sindromul Peutz-Jeghers, melanomul multiplu atipic familial (FAMMM), cancerul de sân și ovar familial asociat cu mutații ale *BRCA1* și ale *BRCA2*, cancerul colorectal nonpolipozic ereditar (HNPCC), polipoza adenomatoasă familială (PAF) și sindromul Li-Fraumeni. Pacienții cu sindromul Peutz-Jeghers, asociat cu mutații ale genei *STK11*, prezintă cel mai mare risc de a face cancer de pancreas, un risc relativ aproximativ de 132 de ori mai mare decât cel al populației generale. Cauzele cronice cu determinare genetică ale cancerului de pancreas includ pancreatita ereditară, fibroza chistică și ataxia-telangiectazia. Numărul absolut al rudelor de gradul întâi afectate este de asemenea corelat cu un risc crescut de a face

cancer și pacienții cu cel puțin două rude de gradul întâi cu cancer pancreatic ar trebui să fie considerați ca având cancer pancreatic familial până când se demonstrează contrariul.

SCREENING ȘI DEPISTARE PRECOCE

Screening-ul nu este recomandat de obicei deoarece markerii tumorali presupuși, precum CA 19-9 și CEA, au o sensibilitate insuficientă, iar tomografia computerizată (CT) nu are o rezoluție potrivită pentru a detecta displazia pancreatică. Ecoendoscopia (EE) este o metodă de screening mult mai promițătoare și eforturile preclinice sunt concentrate asupra identificării biomarkerilor ce pot detecta cancerul pancreatic într-un stadiu timpuriu. Recomandările practice acceptate, ce sunt bazate în principal pe opinia experților, susțin un risc crescut de zece ori al limitei pentru dezvoltarea cancerului pancreatic la persoanele selectate care ar putea beneficia în urma screening-ului. Acest lucru include membrii familiei cu ≥ 3 rude de gradul întâi cu cancer de pancreas și pacienții cu FAMMM, sindrom Peutz-Jeghers sau pancreatită ereditară.

MANIFESTĂRI CLINICE

PREZENTAREA CLINICĂ

Icterul obstructiv apare frecvent când cancerul este localizat la nivelul capului pancreasului. Acesta poate fi însoțit de simptome precum disconfort abdominal, prurit, letargie și pierdere în greutate. Caracteristici clinice mai puțin întâlnite includ durerea epigastrică, diabetul zaharat nou apărut și pancreatita acută cauzată de efectul presional asupra canalului pancreatic. Greața și vărsăturile, ce rezultă din obstrucția gastroduodenală, pot fi de asemenea simptome al bolii.

SEMNE FIZICE

Pacienții se pot prezenta cu icter și caşexie și pot fi prezente leziuni de grataj. Dintre pacienții cu tumoră operabilă, 25% au o vezică biliară palpabilă (semnul Courvoisier). Semnele fizice legate de dezvoltarea metastazelor la distanță includ hepatomegalia, ascita, limfadenopatia supraclaviculară stângă (nodulul lui Virchow) și limfadenopatia periombilicală (nodulul Sister Mary Joseph).

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC IMAGISTIC

Pacienții care se prezintă cu semne clinice sugestive pentru cancer pancreatic urmează o examinare imagistică pentru a confirma prezența tumorii și pentru a stabili dacă formațiunea este inflamatorie sau malignă. Alte scopuri ale imagisticii sunt reprezentate de către stadializarea locală sau la distanță a tumorii, ce va influența rezecția

FIGURA 51-1
CT transversal care prezintă tumoră pancreatică și canale intrahepatice și pancreatice dilatate *(săgeți).*

și va oferi informații prognostice. Faza dublă a CT spiral cu substanță de contrast este metoda imagistică de elecție (**Fig. 51-1**). Oferă o vizualizare exactă a viscerelor, vaselor și a nodulilor limfatici din jur, astfel având influență asupra rezecției tumorii. Infiltrarea intestinală și metastazele de la nivelul ficatului și al plămânilor sunt descrise cu acuratețe la CT. Nu există niciun avantaj al RMN-ului față de CT în ceea ce privește predictibilitatea rezecției tumorii, dar anumite cazuri ar putea beneficia în urma RMN-ului prin descrierea naturii formațiunilor mici imprecise de la nivelul ficatului și pentru a evalua cauza dilatării biliare când nu se observă nicio formațiune evidentă la CT. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP) este folosită pentru evidențierea formațiunilor mici pancreatice, fiind identificate stricturi sau obstrucția la nivelul pancreasului sau al canalului biliar comun, și facilitează plasarea stentului (**Fig. 51-2**). Colangiopancreatografia cu rezonanță magnetică (MRCP) este o metodă noninvazivă

FIGURA 51-2
ERCP cu contrast la nivelul canalului pancreatic dilatat *(săgeți).*

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ce depistează cu acuratețe nivelul și gradul dilatării canalului biliar și a celui pancreatic.

EE are o sensibilitate mare în detectarea formațiunilor mai mici de 3 cm și este folosită ca metodă de stadializare locală prin evaluarea invaziei vasculare și a afectării ganglionilor limfatici. Tomografia prin emisie de pozitroni cu fluorodeoxyglucoză (FDG-PET) ar trebui să fie făcută înaintea intervenției chirurgicale sau a chimioradioterapiei radicale (CRT), deoarece este superioară imagisticii convenționale în detectarea metastazelor la distanță.

DIAGNOSTIC DE ȚESUT ȘI CITOLOGIE

Confirmarea preoperatorie a malignității nu este necesară întotdeauna la pacienții cu semne radiologice ce susțin un cancer pancreatic operabil. Cu toate acestea, aspirația cu ac fin ghidată prin EE este tehnica de elecție când există cel mai mic dubiu și de asemenea este folosită în cazul pacienților ce au nevoie de tratament neoadjuvant. Are o precizie de aproximativ 90% și un risc mai mic de diseminare intraperitoneală în comparație cu calea percutanată. Biopsia percutanată a tumorii primare pancreatice sau a metastazelor hepatice este acceptată doar în cazul pacienților cu tumoră inoperabilă sau cu metastaze. ERCP este o metodă folositoare pentru obținerea unui periaj al canalelor, dar valoarea diagnostică a mostrei de suc pancreatic este la un nivel de 25-30%.

MARKERI SEROLOGICI

Antigenul carbohidrat 19-9 asociat tumorii (CA 19-9) este crescut la aproximativ 70-80% dintre pacienții cu cancer pancreatic, dar nu este recomandat ca test diagnostic sau de screening de rutină deoarece sensibilitatea și specificitatea sunt neadecvate pentru un diagnostic precis. Nivelurile preoperatorii ale CA 19-9 sunt corelate cu stadiul tumorii și nivelul CA 19-9 postrezecție are valoare prognostică. Este un indicator al recidivei asimptomatice la pacienții cu tumori rezecate complet și este folosit ca biomarker al răspunsului la pacienții cu boală avansată tratați cu chimioterapie. Un număr de studii au stabilit că un nivel mare pretratament al CA 19-9 este un factor prognostic independent.

STADIALIZAREA

Stadializarea tumoră-nodul-metastază (TNM) al Comitetului Comun American al Cancerului (AJCC) pentru cancerul de pancreas ia în calcul localizarea și dimensiunea tumorii, afectarea nodulilor limfatici și metastazele la distanță. Această informație este apoi combinată pentru a forma un stadiu **(Fig. 51-3)**. Din punct de vedere practic, pacienții sunt grupați conform faptului dacă tumora este rezecabilă, avansată local (nerezecabilă, dar fără diseminare la distanță) sau metastatică.

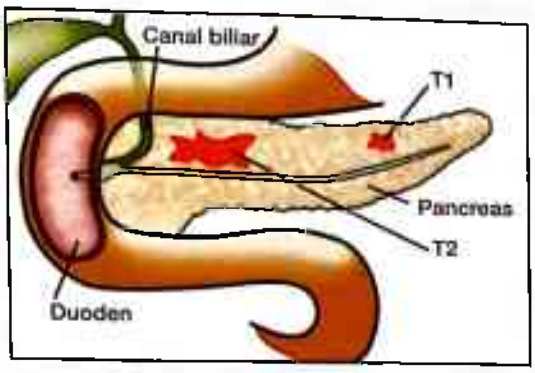
FORMAȚIUNE REZECABILĂ Aproximativ 10% dintre pacienți se prezintă cu tumori localizate nemetastazate ce sunt potențial potrivite pentru rezecție chirurgicală. Aproximativ 30% dintre pacienți au rezecție R1 (boală reziduală microscopică) în urma intervenției chirurgicale. Cei care au rezecție R0 (nicio tumoră reziduală microscopică sau macroscopică) și cei care primesc tratament adjuvant au cea mai bună șansă de vindecare, cu o supraviețuire mediană estimată la 20-23 de luni și cu o supraviețuire la 5 ani de aproximativ 20%. Rezultatele sunt mai bune la pacienții cu tumori mici (< 3 cm), bine diferențiate și cu ganglioni limfatici negativi.

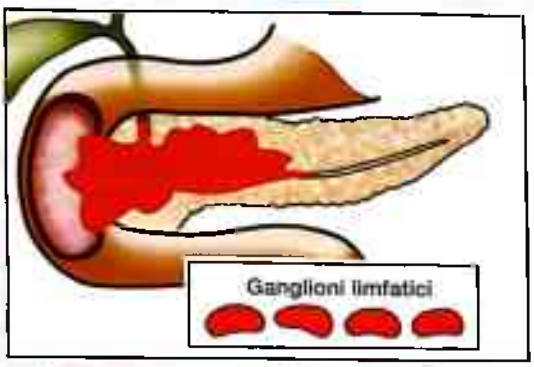
Pacienții ar trebui operați în centre specializate pe pancreas care au rate ale morbidității și ale mortalității postoperatorii mici. Procedura chirurgicală standard pentru pacienții cu tumori la nivelul capului pancreatic sau la nivelul procesului uncinat este pancreatoduodenectomia cu păstrarea pilorului (procedura Whipple modificată). Metoda de elecție în cazul tumorilor de la nivelul corpului pancreatic și al cozii este pancreatectomia distală, ce include de obicei splenectomia.

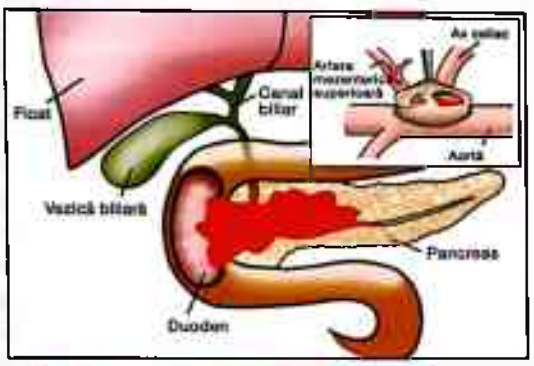
Tratamentul postoperator, prin chimioterapie sau CRT, îmbunătățește rezultatele pe termen lung la acest grup de pacienți. Chimioterapia adjuvantă, ce cuprinde șase cicluri de fluorouracil (5FU) și acid folinic (AF) sau gemcitabin, este frecventă în Europa, bazându-se pe informații din trei studii randomizate (Tabelul 51-1): Rezultatele din European Study Group for Pancreatic Cancer 1 trial (ESPAC-1) au dezvăluit o îmbunătățire a medianei supraviețuirii de la 14,7 luni, doar cu intervenție chirurgicală, la 21,1 luni, cu chirurgie plus 5FU/AF adjuvant, și pacienții nu au beneficat de CRT în acest studiu. Studiul Charité Onkologie (CONKO 001) a descopeit că utilizarea gemcitabinei după rezecția completă a întârziat semnificativ dezvoltarea recidivelor în comparație cu intervenția chirurgicală singură. Studiul ESPAC-3, ce a analizat beneficiul 5FU/AF adjuvant versus gemcitabin, nu a arătat nicio diferență între cele două medicamente. Cu toate acestea, profilul de siguranță al gemcitabinei adjuvante, în ceea ce privește incidența stomatitei și a diareei, a fost superior 5FU/AF.

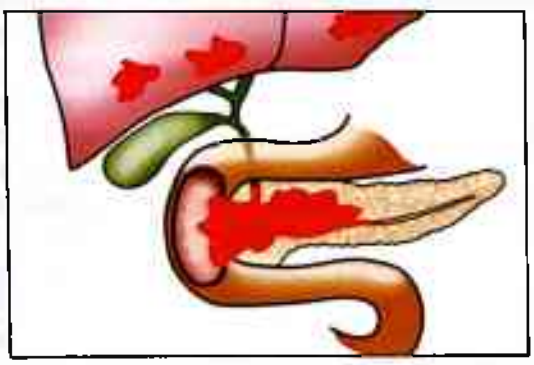
O strategie de tratament diferită care folosește 5FU adjuvant, ce se bazează pe CRT după gemcitabin, sprijinită de studiul Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-04 este preferată în Statele Unite. Această variantă ar putea fi benefică în cazul pacienților cu tumori voluminoase ce afectează capul pancreatic și în cazul pacienților cu rezecție R1.

BOALĂ AVANSATĂ LOCAL, INOPERABILĂ Aproximativ 30% dintre pacienți se prezintă cu cancer pancreatic local avansat nerezecabil, dar nemetastatic. Supraviețuirea mediană cu gemcitabin este de 9 luni și pacienții ce răspund la sau ajung să fie stabili după









AJCC	Stadializare TNM	Extinderea tumorii	Supraviețuirea la 5 ani	Stadiul în momentul prezentării (14% necunoscut)
I	T1/N0	Limitată la pancreas ≤ 2 cm	20%	7%
	T2/N0	Limitată la pancreas		
II	T3 sau N1	Dincolo de pancreas sau metastaze la nivelul nodulilor limfatici regionali	8%	26%
III	T4 și orice N	Afectează axul celiac sau artera mezenterică superioară		
IV	M1	Metastaze la distanță	2%	53%

FIGURA 51-3
Stadializarea cancerului pancreatic și supraviețuirea în funcție de stadiu. (*Ilustrație de Stephen Millward.*)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 51-1

STUDII DE FAZĂ III ASUPRA CHIMIOTERAPIEI ADJUVANTE ÎN CANCERUL DE PANCREAS REZECAT

STUDIU	MEDICAMENTE COMPARATE	NUMĂR DE PACIENȚI	SUPRAVIEȚUIREA	
			SFP/SFB (LUNI)	SUPRAV. MEDIANĂ (LUNI)
ESPAC 1 Neoptolemos et al. (2004)	Chimioterapie (Acid folinic + bolus de 5FU) vs fără chimioterapie	550	SFP 15,3 vs 9,4 (p = 0,02)	20,1 vs 14,7 (HR 0,71, 95% IÎ între 0,55 și 0,92, p = 0,009)
CONKO 001 Oettle et al. (2007)	Gemcitabin vs Observare	368	SFB mediană 13,4 vs 6,9 (p < 0,01)	22,1 vs 20,2 (p = 0,06)
ESPAC 3 Neoptolemos et al. (2010)	5FU/LV vs Gemcitabin	1088		23 vs 23,6 (HR 0,94, 95% între 0,81 și 1.08, p = 0,39)

Abrevieri: IÎ, interval de încredere; CONKO, Charite ONKOlogie; SFB, supraviețuirea fără boală; ESPAC, European Study Group for Pancreatic Cancer; 5FU, fluorouracil; rata; LV, leucovorin; SFP, supraviețuirea fără progresie.

TABEL 51-2

STUDII DE FAZĂ III SELECTATE CE EVALUEAZĂ CHIMIOTERAPIA ÎN CANCERUL PANCREATIC AVANSAT

STUDIU	MEDICAMENTE COMPARATE	NUMĂR DE PACIENȚI	SUPRAVIEȚUIREA	
			SFP (LUNI)	SUPRAV. MEDIANĂ (LUNI)
Moore M et al. (2007)	Gemcitabin vs Gemcitabin + erlotinib	569	3.55 vs 3.75 (HR 0.77, 95 % IÎ între 0,64 și 0,92, p = 0,004)	5,91 vs 6,24 (HR 0,82, 95% IÎ între 0,69 și 0.99, p = 0,038)
GEM-CAP Cunningham et al. (2009)	Gemcitabin vs Gemcitabin + capecitabin (GEM-CAP)	533	3,8 vs. 5,3 (HR 0,78, 95% IÎ între 0,66 și 0,93, p = 0,004)	6,2 vs 7,1 (HR 0,86, 95% IÎ între 0,72 și 1,02, p = 0,08)
GEM-CAP meta-analysis Cunningham et al. (2009)	Gemcitabin vs GEM-CAP	935		Supraviețuirea totală în favoarea GEM-CAP (HR 0.86, 95% IÎ 0,75 și 0,98, p = 0,02)

3-6 luni cu gemcitabin ar putea obține un beneficiu prin radioterapia de consolidare.

BOALA METASTATICĂ Aproximativ 60% dintre pacienții cu cancer de pancreas se prezintă cu afectare metastatică. Pacienții cu un status înrăutățit nu beneficiază de chimioterapie. Gemcitabin este tratamentul standard cu o supraviețuire mediană de 6 luni și o supraviețuire la 1 an de doar 20%. Toxicitatea asociată gemcitabinei are nevoie să fie evaluată în comparație cu beneficiul tratamentului.

Adăugând alte medicamente la gemcitabin pentru a îmbunătăți rezultatul a fost în general fără succes cu excepția erlotinibului, un inhibitor oral al tirozin kinazei HER1/EGFR. Combinația dintre erlotinib și gemcitabin a rezultat într-o îmbunătățire a supraviețuirii la 1 an în comparație cu gemcitabina singură (23% versus 17%, p = 0.023) (Tabelul 51-2). Capecitabina, o fluoropirimidină orală, a fost combinată cu gemcitabin (GEM-CAP) într-un studiu de fază III și a arătat o îmbunătățire a răspunsului și a supraviețuirii fără progresie față de gemcitabina singură, dar fără un beneficiu asupra supraviețuirii. Cu toate acestea, combinarea altor două studii controlate randomizate cu acest studiu într-o metaanaliză a arătat o îmbunătățire a supraviețuirii cu GEM-CAP.

Un studiu clinic la pacienții cu cancer de pancreas metastazat cu status de performanță bun a arătat o îmbunătățire a supraviețuirii folosind combinația 5FU/AF, irinotecan și oxaliplatin (FOLFIRINOX) în comparație cu gemcitabin, dar cu toxicitate crescută. Nab-paclitaxel (Avraxane), o formulă de nanoparticule ce leagă albumina de paclitaxel, administrată cu gemcitabin arată de asemenea o acțiune benefică.

DIRECȚII DE VIITOR

Detectarea timpurie și tratamentul viitor al cancerului de pancreas se bazează pe înțelegerea îmbunătățită a căilor moleculare implicate în dezvoltarea bolii. Acest lucru va conduce la descoperirea unor substanțe noi și la identificarea grupurilor de pacienți ce ar putea beneficia mai mult în urma tratamentului țintit.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 52

TUMORILE ENDOCRINE ALE TRACTULUI GASTROINTESTINAL ȘI ALE PANCREASULUI

Robert T. Jensen

CARACTERISTICILE GENERALE ALE TUMORILOR NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE (GI)

Tumorile neuroendocrine gastrointestinale (NETs) sunt tumori derivate din sistemul neuroendocrin difuz al tractului gastrointestinal; acest sistem este alcătuit din celule producătoare de amine și de acizi, cu diferite profiluri hormonale, în funcție de locul de origine. Din punct de vedere istoric, tumorile sunt împărțite în tumori carcinoide și tumori endocrine pancreatice (PET), deși clasificările patologice recente au propus ca toate să fie clasificate ca NET gastrointestinale. În acest capitol, termenul de *tumoră carcinoidă* este reținut deoarece este utilizat pe scară largă. Inițial, aceste tumori au fost clasificate ca APUDoame (pentru absorbția și decarboxilarea precursorului de amine), precum feocromocitoamele, melanoamele, carcinoamele tiroidiene medulare, deoarece au în comun anumite trăsături citochimice, precum și diverse caracteristici patologice, biologice și moleculare (**Tabelul 52-1**). S-a presupus inițial că APUDoamele au avut o origine embrionară similară din celulele crestei neurale, dar acum este știut că celulele secretoare de peptide nu sunt de origine neuroectodermală. Totuși, conceptul de APUDoame este util deoarece tumorile din aceste celule au asemănări importante, precum și unele diferențe (**Tabelul 52-1**). În această secțiune, asemănările între PET și tumorile carcinoide vor fi discutate împreună și diferențele importante vor fi discutate separat.

CLASIFICARE/PATOLOGIE/BIOLOGIA TUMORALĂ A NET

NET sunt de obicei compuse din straturi uniforme de celule rotunde mici, cu nuclei uniformi și mitoze mai puțin frecvente. Ele pot fi identificate provizoriu prin examene histologice de rutină; totuși, aceste tumori sunt recunoscute acum, în principal prin modelele de colorație histologică, din cauza proteinelor celulare comune. Istoric, a fost utilizată colorația cu argint, iar tumorile au fost clasificate ca prezentând o reacție argentafină dacă au preluat și redus argintul sau ca fiind argirofilice dacă nu reduc argintul. Mai recent, este utilizată localizarea imunocitochimică a cromograninelor (A, B, C), a enolazei neuron specifice și a sinatopsinei, toate fiind markeri ai celulelor neuroendocrine (Tabelul 52-1). Cromogranina A este în prezent utilizată cel mai des.

Ultrastructural, aceste tumori au granule neurosecretorii electron-dense și conțin adesea vezicule mici, clare, care corespund veziculelor sinaptice ale neuronilor. NET sintetizează numeroase peptide, factori de creștere și amine bioactive care pot fi secretate ectopic, dând naștere unui sindrom clinic specific (**Tabelul 52-2**). Diagnosticul sindromului specific necesită caracteristicile clinice ale bolii (Tabelul 52-2) și nu poate fi realizat doar din rezultatele imunocitochimice. De asemenea, prezența sau absența unui sindrom clinic specific nu poate fi estimat doar pe baza imunocistichimiei (Tabelul 52-1). În plus, medicii patologi nu pot distinge între NET benigne și maligne, decât dacă sunt prezente metastaze sau invazie.

Tumorile carcinoide sunt clasificate frecvent în funcție de locul anatomic de origine (de exemplu, partea anterioară a tubului digestiv, partea centrală a tubului digestiv, partea posterioară a canalului digestiv embrionar), deoarece tumorile cu zone similare de origine au aceleași manifestări funcționale, histochimice și produși de secreție (**Tabelul 52-3**). Tumorile cu originea în partea anterioară a tubului digestiv embrionar au în general un conținut scăzut de serotonină (5-HT); sunt argentafin-negative, dar argirofilice; uneori, secretă hormonul adrenocorticotrop (ACTH) sau 5-hidroxitriptofan (5-HTP), provocând un sindrom carcinoid atipic (**Fig. 52-1**); sunt de multe ori multihormonale și pot metastaza în os. Ele produc în mod neobișnuit un sindrom clinic din cauza produșilor de secreție.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 52-1

CARACTERISTICI GENERALE ALE TUMORILOR GASTROINTESTINALE NEUROENDOCRINE [CARCINOID, TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE (PETS)]

A. Participarea generală a markerilor celulelor neuroendocrine (identificare utilizată pentru diagnostic)
   1. Cromograninele (A, B, C) sunt proteine solubile monomere acide întâlnite în marile granule secretoare. Cromogranina A este cea mai utilizată.
   2. Enolaza neuron-specifică (NSE) este dimerul γ-γ al enzimei enolază și este un marker citosolic de diferențiere neuroendocrină.
   3. Sinaptofizina este o glicoproteină membranară integrală, cu greutate moleculară 38 000, care se găsește în veziculele mici ale neuronilor și în tumorile neuroendocrine.

B. Asemănări patologice
   1. Toate sunt APUDoame care prezintă absorbția precursorului amină și decarboxilare.
   2. Ultrastructural au granule secretorii cu un centru dens (> 80 nm).
   3. Histologic, în general, apar similare cu puține mitoze și nuclei uniformi.
   4. Sintetizează frecvent multiple peptide/amine, care pot fi detectate imunocitochimic, dar nu pot fi secretate.
   5. Prezența sau absența sindromului clinic sau a tipului nu pot fi prezise de studiile imunocitochimice.
   6. Clasificări histologice din ce în ce mai predictive ale comportamentului biologic. Doar invazia sau metastazele pot stabili malignitatea.

C. Asemănări de comportament biologic
   1. Creștere în general lentă, dar o proporție sunt agresive.
   2. Secretă peptide biologic/amine, care pot provoca simptome clinice.
   3. În general au o densitate mare de receptori de somatostatină, care sunt utilizați atât pentru localizare, cât și pentru tratament.

D. Asemănări/diferențe în anomaliile moleculare
   1. Asemănări
      a. Neobișnuit – modificări ale oncogenelor comune (*ras, jun, fos* etc.).
      b. Neobișnuit – modificări în genele tumorale supresoare comune (p.53, retinoblastom).
      c. Modificări ale locusului MEN 1 (11q13) și $p16^{INK4a}$ (9p21) apar într-o proporție (10-45%).
      d. Metilarea diferitelor gene apare la 40-87% (ras-domeniu asociat familiei I, P14, P16, O^6 metil guanozină metiltransferaza, receptorul β al acidului retinoic).
   2. Diferențe
      a. PET-pierderea 1p (21%), 3p (8-47%), 3q (8-41%), 11q (21-62%), 6q (18-68%). Adiție la 17q (10-55%), 7q (16-68%), 4q (33%).
      b. Carcinoid-pierderea 18q (38-67%) > 18p (33-43%) > 9p, 16q21(21-23%). Adiție la 17q, 19p (57%), 4q (33%), 14q (20%).

Abreviere: MEN 1, neoplazia endocrină multiplă de tip 1.

Tumorile carcinoide din centrul tubului digestiv embrionar sunt argentafin-pozitive, au un conținut ridicat de serotonină și adesea determină un sindrom carcinoid tipic atunci când metastazează (Tabelul 52-3, Fig. 52-1), eliberează serotonină și tahikinine (substanța P, neuropeptidul K, substanța K), rareori secretă 5-HTP sau ACTH și mai puțin frecvent metastazează în os. Tumorile carcinoide din tractul digestiv posterior (rect, colon transversal și descendent) sunt argentafin-negative, sunt de multe ori argirofilice, rareori conțin serotonină sau provoacă sindromul carcinoid (Fig. 52-1, Tabelul 52-3), rareori secretă 5-HTP sau ACTH, conțin numeroase peptide și pot metastaza în os.

Tumorile endocrine pancreatice pot fi clasificate în nouă sindroame funcționale specifice bine stabilite (Tabelul 52-2), cinci posibile sindroame specifice funcționale (PET secretante de calcitonină, renină, hormon luteinizant, eritropoietină sau factorul de creștere asemănător insulinei II) (Tabelul 52-2) și PET nefuncționale (tumori secretoare de polipeptide pancreatice; PPoame). Alte sindroame hormonale funcționale date de tumorile nepancreatice (de obicei, cu localizare intraabdominală) au fost descrise rar și nu sunt incluse în Tabelul 52-2. Acestea includ secreția de peptid-2 asemănător glucagonului (GLP-2), care determină hipertrofia vilozităților intestinale (enteroglucagonoame), secreția de GLP-1, care determină hipoglicemie și întârzieri de tranzit, precum și tumori intestinale și ovariene secretoare de peptide tirozină tirozină (PYY) care au ca rezultat alterarea motilității și constipație. Fiecare dintre sindroamele funcționale enumerate în Tabelul 52-2 este asociat cu simptome date de hormonul specific eliberat. În contrast, PET nefuncționale nu eliberează produși care produc un sindrom clinic specific. „Nefuncțional" este un termen impropriu în sensul strict, deoarece aceste tumori secretă frecvent ectopic un număr de peptide [polipeptide pancreatice (PP), cromogranină a, ghrelină, neurotensină, subunități α de gonadotropină corionică umană, enolază neuron specifică];

TABEL 52-2

SINDROMUL TUMORII NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE

DENUMIRE	PEPTIDA ACTIVĂ SECRETATĂ BIOLOGIC	INCIDENȚĂ (CAZURI NOI/10^6 PERSOANE/AN)	LOCALIZAREA TUMORII	MALIGNITATE, %	ASOCIERE CU MEN1, %	SIMPTOME/SEMNE PRINCIPALE
I. Sindrom funcțional specific stabilit						
A. Tumoră carcinoidă						
Sindrom carcinoid	Serotonină, posibil tahikinine, motilină, prostaglandine	0.,5-2	Intestin mijlociu (75-87%) Intestin anterior (2-33%) Intestin posterior (1-8%) Necunoscut (2-15%)	95-100	Rar	Diaree (32-84%) Flushing (63-75%) Durere (10-34%) Astm (4-18%) Boală cardiacă (11-41%)
B. Tumoră endocrină pancreatică						
Sindrom Zollinger-Ellison	Gastrină	0,5-1,5	Duoden (75%) Pancreas (25%) Alte localizări (5%)	60-90	20-25	Durere (79-100%) Diaree (30-75%) Simptome esofagiene (31-56%)
Insulinom	Insulină	1-2	Pancreas (> 99%)	<10	4-5	Simptome hipoglicemice (100%)
VIPom (sindrom Verner-Morison, holeră pancreatică, WDHA)	Peptidul intestinal vasoactiv	0,05-0,2	Pancreas (90%, adult) Altele (10% nervos, adrenalian, periganglionar)	40-70	6	Diaree (90-100%) Hipokaliemie (80-100%) Deshidratare (83%)
Glucagonom	Glucagon	0,01-0,1	Pancreas (100%)	50-80	1-20	Erupții (67-90%) Intoleranță la glucoză (38-87%) Scădere ponderală (66-96%)
Somatostatinom	Somatostatin	Rar	Pancreas (55%) Duoden/jejun (44%)	>70	45	Diabet zaharat (63-90%) Colelitiază (65-90%) Diaree (35-90%)
GRFom	Hormon eliberator de hormon de creștere	Necunoscut	Pancreas (30%) Plămâni (54%) Jejun (7%) Altele (13%)	>60	16	Acromegalie (100%)
ACTHom	ACTH	Rar	Pancreas (4-16% toate Cushing ectopic)	>95	Rar	Sindrom Cushing (100%)
PET ce determină sindrom carcinoid	Serotonină,? tahikinine	Rar (43 de cazuri)	Pancreas (< 1% din toate carcinoidele)	60-88	Rar	Ca și la sindromul carcinoid de mai sus
PET ce determină hipercalcemie	PTHrP	Rar	Pancreas (rare cazuri de hipoglicemie)	84	Rar	Durere abdominală dată de metastazele hepatice
II. Posibil sindrom funcțional specific						
PET secretoare de calcitonină	Calcitonină	Rar	Pancreas (cauză rară de hipercalcitonemie)	>80	16	Diaree (50%)
PET secretoare de renină	Renină	Rar	Pancreas	Necunoscut	Nu	Hipertensiune arterială

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 52-2

SINDROMUL TUMORII NEUROENDOCRINE GASTROINTESTINALE *(CONTINUARE)*

DENUMIRE	PEPTIDA ACTIVĂ SECRETATĂ BIOLOGIC	INCIDENȚĂ (CAZURI NOI/10^6 PERSOANE/AN)	LOCALIZAREA TUMORII	MALIGNITATE, %	ASOCIERE CU MEN1, %	SIMPTOME/SEMNE PRINCIPALE
PET secretoare de hormon luteinizant	Hormon luteinizant	Rar	Pancreas	Necunoscut	Nu	Anovulație, virilizare (femeie), scăderea libidoului (bărbat)
PET secretoare de eritropoietină	Eritropoietină	Rar	Pancreas	100	Nu	Policitemie
PET secretoare de IF-II	Factorul II de creștere insulin-like	Rar	Pancreas	Necunoscut	Nu	Hipoglicemie
III. Fără sindrom funcțional						
PPom/nefuncțional	Fără	1-2	Pancreas (100%)	>60	18-44	Scădere în greutate (30-90%) Formațiune abdominală (10-30%) Durere (30-95%)

Abrevieri: ACTH, hormonul adrenocorticotrop; GRFom,tumoră endocrină pancreatică ce secretă factorul eliberator al hormonului de creștere; IF-II, factor de creștere insulin-like 2; MEN, neoplazie endocrină multiplă; PET, tumoră endocrină pancreatică; PPom, tumoră secretantă de polipeptide pancreatice; PTHrP, peptidă legată de parathormon; VIPom, tumoră secretantă de peptid intestinal vasoactiv; WDHA, sindrom de diaree apoasă, hipopotasemie și aclorhidrie.

cu toate acestea, ele nu provoacă un sindrom clinic specific. Simptomele cauzate de PET nefuncționale sunt cauzate în totalitate de tumora în sine.

Tumorile carcinoide pot aparea în aproape orice țesut GI (Tabelul 52-3); cu toate acestea, în prezent, cele mai multe (70%) își au originea într-una dintre cele trei localizări: bronhii, jejunoileon sau colon/rect. În trecut, tumorile carcinoide cele mai frecvent raportate au fost în apendice (de exemplu, 40%); totuși, bronhiile/ plămânii, rectul și intestinul subțire sunt acum cele mai frecvente locuralizări. În general, tractul gastrointestinal este cel mai frecvent loc pentru aceste tumori, reprezentând 64%, cu tractul respirator pe locul doi la 28%. Atât rasa, cât și sexul pot afecta frecvența, precum și distribuția tumorilor carcinoide. Afroamericanii au o incidență mare a tumorilor carcinoide, iat tumorile rectale sunt cele mai comune. Femeile au o incidență mai mică a tumorilor carcinoide ale intestinului subțire și ale pancreasului.

Termenul de tumoră endocrină pancreatică, deși utilizat pe scară largă și, prin urmare, reținut de aici, este de asemenea un termen impropriu, strict vorbind, deoarece aceste tumori pot apărea fie aproape în întregime în pancreas (insulinoame, glucagonoame, animale de companie, PET nefuncționale, PET provocând hipercalcemie) sau în locuri atât pancreatice, cât și extrapancreatice [gastrinoame, VIPoame (peptida intestinală vasoactivă), somatostatinoame, GRFoame (factorul de creștere al hormonului de eliberare)]. PET sunt, de asemenea, numite tumori cu celule insulare; totuși, utilizarea acestui termen este descurajată, deoarece nu este stabilit faptul că acestea provin din insule celulare și multe pot să apară extrapancreatic.

Au fost propuse o serie de noi sisteme de clasificare pentru tumorile carcinoide și PET. În clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) s-a propus ca aceste tumori să fie toate clasificate ca tumori neuroendocrine GI (inclusiv tumorile carcinoide și PET), care le împarte în trei categorii generale: (1a) NET bine diferențiate, (1b) carcinoame neuroendocrine bine diferențiate, care au grad mic de malignitate, și (2) carcinoame neuroendocrine slab diferențiate, care sunt, de obicei, carcinoame neuroendocrine cu celule mici cu grad înalt de malignitate. Termenul carcinoid este sinonim cu NET bine diferențiat (1a). Această clasificare este împărțită în continuare pe baza localizării tumorii și a biologiei. În plus, pentru prima dată, un sistem standard TNM (tumoră, nodul, metastaze) și un sistem de clasificare au fost propuse pentru tumorile GI neuroendocrine. Noua clasificare OMS și sistemul de clasificare și gradare TNM au fost propuse pentru a facilita compararea și evaluarea caracteristicilor clinice, patologice și prognostice și rezultatele tratamentului pentru NET GI din diferite studii. Aceste sisteme de clasificare pot furniza informații importante de prognostic care pot ghida tratamentul (Tabelul 52-4).

Incidența exactă a tumorilor carcinoide sau a PET variază în funcție de faptul dacă doar tumorile simptomatice sau toate tumorile sunt luate în considerare. Incidența tumorilor carcinoide semnificative clinic este de 7-13 cazuri/

Scanned with OKEN Scanner

...ARCINOIDE, FRECVENȚA ...LOR ȘI ASOCIEREA CU SINDROMUL CARCINOID

	LOCALIZARE (% DIN TOTAL)	INCIDENȚA METASTAZELOR	INCIDENȚA SINDROMULUI CARCINOID
Intestinul anterior embrionar			
Esofag	<0,1	—	—
Stomac	4,6	10	9,5
Duoden	2,0	—	3,4
Pancreas	0,7	71,9	20
Vezica biliară	0,3	17,8	5
Bronhii	27,9	5,7	13
Plămân			
Trahee			
Tub digestiv mijlociu embrionar			
Jejun	1,8		
Ileon	14,9	{58,4	9
Diverticul	0,5		9
Meckel	4,8	—	13
Apendice	8,6		
Colon	0,4	38,8	<1
Ficat	1,0	51	5
Ovare	< 0,1	32	—
Testicule		2,32	50
		—	50
Tub digestiv inferior embrionar			
Rect	13,6	3,9	—

Sursă: Localizarea este preluată din datele PAN-SEER (1973-1999) și incidența metastazelor din datele SEER (1992-1999), raportată de I.M. Modlin și colab.: Cancer 97: 934, 2003. Incidența sindromului carcinoid se bazează pe 4349 de cazuri studiate 1950-1971, raportate de către J.D. Godwin: Rac 36: 560, 1975.

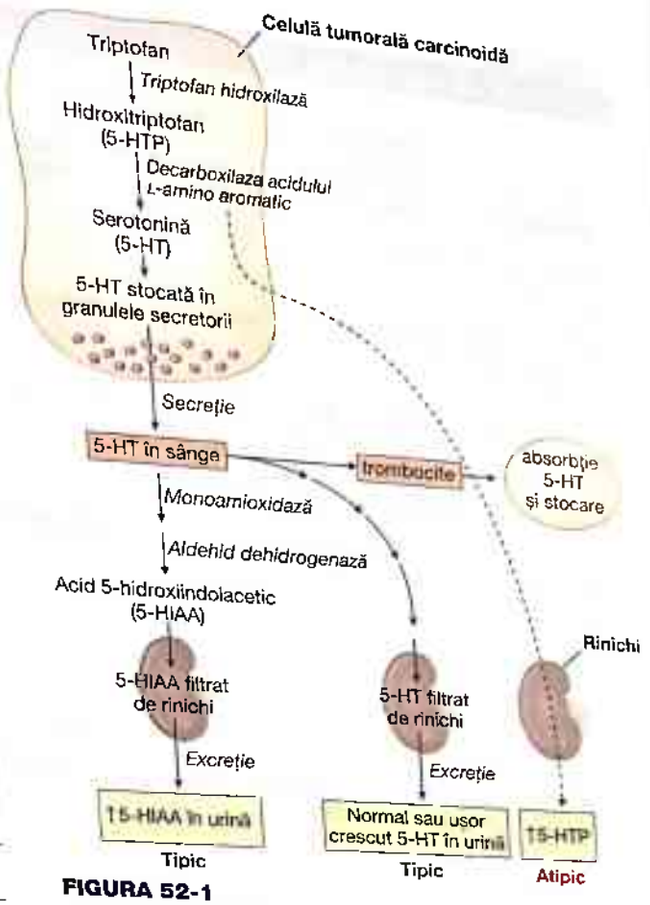


FIGURA 52-1

Sinteza, secreția și metabolismul serotoninei (5-HT) la pacienții cu sindroame tipice și atipice carcinoide. 5-HIAA, acidul 5-hidroxiindolacetic.

milion de locuitori pe an, în timp ce orice tumori carcinoide maligne la autopsie sunt raportate în 21-84 de cazuri/milion de locuitori pe an. Incidența NET GI este de aproximativ 25-50 de cazuri la un milion, în Statele Unite, ceea ce le face mai puțin frecvente decât adenocarcinoamele tractului gastrointestinal. Cu toate acestea, incidența lor a crescut de șase ori în ultimii 30 de ani. PET semnificative clinic au o prevalență de 10 cazuri/milion de locuitori, cu insulinoame, gastrinoame și PET nefuncționale cu o incidență de 0,5-2 cazuri/milion de locuitori pe an (Tabelul 52-2). VIPoamele sunt de două până la opt ori mai rare, glucagonoamele sunt de 17-30 de ori mai puțin frecvente, iar somatostatinoamele sunt cel mai puțin comune. În studiile de autopsie, 0,5-1,5% din toate cazurile au un PET; totuși, în mai puțin de unul din 1 000 de cazuri a fost o tumoră funcțională apărută.

Atât tumorile carcinoide, cât și PET au de obicei un comportament malign (Tabelele 52-2 și 52-3). PET, cu excepția insulinoamelor dintre care < 10% sunt maligne, 50-100% din serii diferite sunt maligne. În cazul tumorilor carcinoide, procentul care arată comportamentul malign variază în locații diferite. Pentru cele trei locuri mai frecvente de apariție, incidența metastazelor variază foarte mult de la jejunoileon (58%) > plămân/bronhie (6%) > rect (4%) (Tabelul 52-3). La tumorile carcinoide și PET, o serie de factori, rezumați în Tabelul 52-4, sunt factori de prognostic importanți în determinarea supraviețuirii și a agresivității tumorii. Pacienții cu PET (cu excepția insulinoamelor) au în general un prognostic mai rezervat decât pacienții cu NET GI (tumori carcinoide). Prezența metastazelor hepatice este factorul de prognostic cel mai important în analizele simple și multivariate atât pentru tumorile carcinoide, cât și pentru PET. Deosebit de important în dezvoltarea metastazelor hepatice este dimensiunea tumorii primare. De exemplu, în tumorile intestinale mici, care sunt cele mai frecvente cauze ale sindromului carcinoid din cauza bolii metastazice în ficat (Tabelul 52-2), metastazele apar la 15-25% în cazul în care diametrul tumorii este < 1 cm, 58-80% dacă este 1-2 cm în diametru, iar > 75% în cazul în care este > 2 cm în diametru. Există date similare pentru gastrinoame și PET în care dimensiunile tumorii primare reprezintă un predictor independent al dezvoltării

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 52-4

FACTORI DE PROGNOSTIC ÎN TUMORILE NEUROENDOCRINE

I. Atât la tumorile carcinoide, cât și la PET
- Prezența metastazelor hepatice ($p < 0,001$)
- Extinderea metastazelor hepatice ($p < 0,001$)
- Prezența metastazelor ganglionilor limfatici ($p < 0,001$)
- Profunzimea invaziei ($p < 0,001$)
- Rata rapidă de creștere a tumorii
- Niveluri serice crescute ale fosfatazei alcaline ($p = 0,003$)
- Locul tumorii primare ($p < 0,001$)
- Dimensiunea tumorii primare ($p < 0,005$)
- Diverse caracterisctici histologice
  - Diferențierea tumorală ($p < 0,001$)
  - Indicele înalt de creștere (index K_{67} mare, expresia PCNA)
  - Număr mitotic crescut ($p < 0,001$)
  - Prezența necrozei
  - Prezența citokeratinei 19 ($p < 0,02$)
  - Invazia vasculară sau perineurală
  - Densitatea vaselor (densitate scăzută a microvaselor, densitate limfatică mare)
  - Expresia înaltă a CD10 metaloproteinazei (în serii de toate gradele a NET)
  - Caracteristici ale fluxului citometric (aneuploidie)
  - Expresia înaltă a VEGF (doar în NET de grad redus sau bine diferențiate)
- Clasificare OMS, TNM și a gradelor
- Prezența NET pancreatic mai degrabă decât NET GI asociat cu prognostic mai nefavorabil ($p = 0,0001$)
- Vârsta înaintată ($p < 0,01$)

II. Tumori carcinoide
- Prezența sindromului carcinoid
- Rezultate de laborator (niveluri urinare de 5-HIAA [$p < .01$], neuropeptid plasmatic K, cromogranina A serică) [$p < .01$])

Prezența unei malignități secundare
- Sexul masculin ($p < .001$)
- Modul de descoperire (accidental > simptomatic)
- Descoperirile moleculare [expresia TGF-α [$p < 0,05$], chr 16q LOH sau adiție chr 4p [$p < 0,05$]
- Clasificare OMS, TNM și a gradelor
- Descoperiri moleculare [adiție pe chr 14, pierderea 3p13 (carcinoid ileal), reglarea Hoxc6]

III. PET
- Supraexpresia oncogenelor Ha-ras sau p53
- Sexul feminin
- Absența sindromului MEN 1
- Prezența tumorii nefuncționale (unele studii, nu toate)
- Clasificare OMS, TNM și a gradelor
- Descoperiri de laborator (creșterea cromograninei A în unele studii, gastrinoame – creșterea nivelului de gastrină)
- Descoperiri moleculare: creșterea expresiei HER2/neu ($p = 0,032$), chr 1q, 3p, 3q, or 6q LOH ($p = 0,0004$), supraexpresia receptorului EGF ($p = 0,034$), adiție a chr 7q, 17q, 17p, 20q; alterare în gena VHL (deleție, metilare)

Abrevieri: 5-HIAA, acidul 5-hidroxiindoleacetic; chr, cromozom; EGF, factorul de creștere epidermică; Ki-67, antigenul nuclear asociat recunoscut de anticorpul monoclonal Ki-67; LOH, pierderea heterozigozității; MEN, neoplazia endocrină multiplă; NET, tumori neuroendocrine; OMS, Organizația Mondială a Sănătății; PCNA, proliferare antigenului nuclear al celulelor; PET, tumori endocrine pancreatice; TGF-α, factor de creștere transformator α; TNM, tumoră, nodul, metastază; VEGF, factorul de creștere endotelial vascular.

metastazelor hepatice. Prezența metastazelor ganglionare, profunzimea invaziei, rata rapidă a creșterii, diferitele caracteristici histologice [diferențierea, ratele mitotice, indicii de creștere, densitate vaselor, factorul de creștere endotelial vascular [(VEGF) și CD10 expresia metaloproteinazei], necroza; prezența citokeratinei, niveluri ridicate ale fosfatazei alcaline, vârsta înaintată, stadiile avansate în sistemele de clasificare OMS, TNM sau de gradare și rezultatele fluxului citometric, precum și prezența aneuploidiei sunt factori importanți de prognostic pentru dezvoltarea bolii metastatice (Tabelul 52-4). Pentru pacienții cu tumori carcinoide, asocieri adiționale cu un prognostic mai nefavorabil includ dezvoltarea sindromului carcinoid (în special dezvoltarea bolilor cardiace carcinoide), sexul masculin, prezența unei tumori simptomatice sau creșteri mai mari ale nivelului unor markeri tumorali [acidul 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA), neuropeptida K, chromogranin A] și prezența diferitelor caracteristici moleculare. PET sau gastrinoamele, care au fost cel mai bine studiate cu PET pe termen lung, un prognostic mai sumbru este asociat cu sexul feminin, supraexpresia oncogenei Ha-ras sau p53, absența neoplaziei endocrine multiple tip 1 (MEN 1), niveluri mai ridicate ale diferiților markeri tumorali (de exemplu, cromogranină a, gastrină) și diverse caracteristici moleculare (Tabelul 52-4).

Un număr de boli cauzate de diferite afecțiuni genetice sunt asociate cu o incidență crescută a tumorilor neuroendocrine (**Tabelul 52-5**). Fiecare dintre ele este cauzată de o pierderea unei posibile gene supresoare tumorale. Cea mai importantă este MEN 1, care este o tulburare autozomal dominantă datorită unui defect într-o genă a exonului 10 pe 11q13, care codifică o proteină nucleară de 610-amino-acizi, menin. Pacienții cu MEN 1 dezvoltă hiperparatiroidism datorită hiperplaziei paratiroidelor în 95-100% din cazuri, PET în 80-100%, adenoame hipofizare în 54-80%, adenoame suprarenale în 27-36%, tumori carcinoide bronșice în 8%, tumori carcinoide timice în 8%, tumori carcinoide gastrice la 13-30% dintre pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, tumori ale pielii (angiofibroame [88%], colagenoame [72%]), tumori ale sistemului nervos central (SNC) [meningioame (< 8%)], și tumori musculare netede [leiomioame, leiomiosarcoame (1-7%)]. Printre pacienții cu MEN 1, 80-100% dezvoltă PET nefuncțional (cele mai

TABEL 52-5

SINDROAMELE GENETICE ASOCIATE CU O INCIDENȚĂ CRESCUTĂ A TUMORILOR NEUROENDOCRINE (NETS) [TUMORI CARCINOIDE SAU TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE (PETS)]

SINDROM	LOCALIZAREA MUTAȚIEI GENEI ȘI A PRODUSULUI GENEI	NET OBSERVAT/FRECVENȚA
Neoplazia endocrină multiplă tip 1 (MEN 1)	11q13 (codifică proteina 610-aminoacid, menin)	80-100% dezvoltă PET (microscopic), 20-80% (clinic): (nefuncțional > gastrinom > insulinom) Tumori carcinoide: gastric (13-30%), bronșic/timic (8%)
Boala von Hipple-Lindau	3q25 (codifică proteina 213 aminoacid)	12-17% dezvoltă PET (aproape întotdeauna nonfuncțional)
Boala von Reklinghausen (neurofibromatoza 1 NF-1)	17q11.2 (codifică proteina 2485-amino-acid, neurofibromin)	0-10% dezvoltă PET, primar, somatostatinoame duodenale (de obicei nonfuncționale) Rar insulinoamae, gastrinoame
Scleroza tuberoasă	9q34 (TSCI) (codifică proteina 1164-amino-acid, hamartin) 16p13(TSC2) (codifică proteina 1807-amino-acid, tuberina)	Rar dezvoltă PET [nonfuncționale și funcționale (insulinoame, gastrinoame)]

multe sunt microscopice cu 0-13% de mari/simptomatice), PET funcționale apar în 20-80% în serii diferite, cu o medie de 54% de a dezvolta sindrom Zollinger-Ellison, 18% insulinoame, 3% glucagonoame, 3% VIPoame și < 1% GRFoame sau somatostatinoame. MEN 1 este prezentă la 20-25% dintre toți pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, 4% dintre pacienții cu insulinoame și un procent mic (< 5%) dintre pacienții cu alte PET.

Trei facomatoze asociate cu tumorile neuroendocrine sunt boala von Hippel-Lindau (VHL), boala von Recklinghausen (neurofibromatoza de tip 1 [NF-1]) și scleroza tuberoasă (boala Bourneville) (Tabelul 52-5). VHL este o tulburare autozomal dominantă din cauza unor defecte pe cromozomul 3p25, care codifică o proteină 213-aminoacid ce interacționează cu familia elongin de proteine ca regulator de transcripție. În plus față de hemangioblastoamele cerebeloase, cancerul renal și feocromocitomul, 10-17% dezvoltă o PET. Cele mai multe sunt nefuncționale, deși au fost raportate insulinoame și VIPoame. Pacienții cu NF-1 (boala Recklinghausen) au defecte la o genă de pe cromozomul 17q11.2 care codifică o proteină 2845-aminoacizi, neurofibromina, ce funcționează în celulele normale ca supresoare de ras-semnalizator de cascadă. Până la 10% dintre acești pacienți dezvoltă o tumoră carcinoidă a tractului GI superior, caracteristic în regiunea periampulară (54%). Multe sunt clasificate ca somatostatinoame deoarece conțin somatostatin imunocitochimic; cu toate acestea, ele secretă rareori somatostatină și produc un sindrom clinic de somatostatinom. NF-1 a fost rareori asociată cu insulinoamele și sindromul Zollinger-Ellison. NF-1 e responsabilă pentru 48% din totalul somatostastinoamelor duodenale și 23% din totalul tumorilor carcinoide ampulare. Scleroza tuberoasă este cauzată de mutații care alterează fie proteina hamartin 1164 amino-acid (TSC1), fie proteina tuberin 1807 amino-acid (TSC2). Atât hamartin, cât și tuberin interacționează într-o cale legată de kinaza fosfatidilinozitol-3 și mTOR cascada de semnalizare. Câteva cazuri, incluzând PET nefuncționale și funcționale (insulinoame si gastrinoame), au fost raportate la acești pacienți (Tabelul 52-5).

Spre deosebire de tumorile nonendocrine cele mai comune, cum ar fi carcinomul de sân, colon, plămân sau stomac, nici PET, nici tumorile carcinoide nu au alterări în oncogenele comune (*ras, myc, fos, src, jun*) sau în genele supresoare tumorale comune (p53, gena de susceptibilitate a retinoblastomului), fiind descoperite a fi în general importante în patogeneza lor moleculară (Tabelul 52-1). Modificările importante în patogeneza lor includ schimbări ale *genei MEN 1*, gena supresoare a tumorii p16/MTS1 și *gena DPC 4/Smad 4*, amplificarea protooncogenei HER-2/neu, alterări în transcripția factorilor [Hoxc6 (tumori carcinoide GI)], factori de creștere și expresia receptorilor lor, metilarea unui număr de gene care probabil au ca rezultat inactivarea acestora și deleția unor gene supresoare necunoscute tumorale, precum și adiții din alte gene necunoscute (Tabelul 52-1). Hibridizarea genomică comparativă, studii alelotipice ale genomului și analiza polimorfismului unei nucleotide din întregul genom au arătat că pierderile cromozomiale și adițiile sunt comune în PET și în tumorile carcinoide, dar diferă între aceste două NET și unele au semnificație prognostică (Tabelul 52-4). Mutațiile genei MEN 1 sunt probabil deosebit de importante. Apare pierderea heterozigozității locusului MEN 1 pe cromozomul 11q13 în 93% dintre PET sporadice (adică la pacienții fără MEN 1), precum și în 26-75% dintre tumorile carcinoide sporadice. Mutații ale genei MEN 1 sunt raportate în 31-34% dintre gastrinoamele sporadice. Prezența acestor modificări moleculare (PET sau tumori carcinoide) se corelează cu creșterea tumorii, dimensiunea tumorii și extinderea bolii sau invazivitatea și pot avea semnificație prognostică.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TUMORILOR CARCINOIDE SI SINDROMUL CARCINOID

CARACTERISTICILE CELE MAI FRECVENTE ALE TUMORILOR CARCINOIDE ALE GI

Tumorile carcinoide apendiculare

Tumorile carcinoide apendiculare apar la una din 200-300 de apendicectomii, de obicei, în vârful apendicular. Cele mai multe (adică > 90%) sunt < 1 cm în diametru, fără metastaze în studiile mai vechi, dar mai recent 2-35% au avut metastaze (Tabelul 52-3). În datele SEER a 1570 tumori carcinoide apendiculare, 62% au fost localizate, 27% au avut metastaze regionale, iar 8% au avut metastaze la distanță. Aproximativ 50% între 1 și 2 cm au metastazat la ganglionii limfatici. Procentul lor din numărul total de tumori carcinoide a scăzut de la 43,9% (1950-1969) la 2,4% (1992-1999).

Tumorile carcinoide ale intestinului subțire

Tumorile carcinoide ale intestinului subțire reprezintă aproximativ o treime dintre toate tumorile intestinului subțire în serii chirurgicale diferite. Acestea sunt frecvent multiple; 70-80% sunt prezente în ileon și 70% în 6 cm din valva ileocecală. Patruzeci de procente sunt < 1 cm în diametru, 32% sunt de 1-2 cm, iar 29% sunt > 2 cm. Între 35 și 70% sunt asociate cu metastaze (Tabelul 52-3). Acestea provoacă în mod caracteristic o reacție fibrotică marcată, ceea ce poate duce la obstrucție intestinală. Metastazele la distanță apar la ficat în 36-60%, la nivel osos la 3%, iar la plămân în 4%. Așa cum s-a văzut anterior, dimensiunea tumorii este o variabilă importantă în frecvența metastazelor. Totuși, unele tumori carcinoide mici ale intestinului subțire (< 1 cm) au metastaze în 15-25% din cazuri, în timp ce proporția crește la 58-100% pentru tumorile de 1-2 cm în diametru. Tumorile carcinoide apar, de asemenea, în duoden, cu 31% metastazare. Nicio tumoră duodenală < 1 cm din două serii nu a metastazat, în timp ce 33% din cele > 2 cm au avut metastaze. Tumorile carcinoide ale intestinului subțire sunt cele mai frecvente cauze (60-87%) ale sindromului carcinoid și sunt discutate într-o secțiune ulterioară (**Tabelul 52-6**).

Tumorile carcinoide rectale

Tumorile carcinoide rectale reprezintă 1-2% din totalul tumorilor rectale. Ele se găsesc la aproximativ una din fiecare 2500 de proctoscopii. Aproape toate apar între 4 și 13 cm deasupra liniei dințate. Cele mai multe sunt mici, 66-80% având < 1 cm în diametru și rareori metastazează (5%). Tumorile între 1 și 2 cm pot metastaza la 5-30%, iar cele > 2 cm, care sunt mai puțin frecvente, în > 70%.

Tumorile carcinoide bronșice

Tumorile carcinoide bronșice reprezintă 1-2% din tumorile pulmonare primare. Frecvența tumorilor carcinoide bronșice a crescut de peste cinci ori în ultimii 30 de ani. Au fost propuse o serie de clasificări diferite ale tumorilor carcinoide bronșice. În unele studii, NET pulmonare sunt clasificate în patru categorii: tumori carcinoide tipice [numite și tumori carcinoide bronșice, carcinomul cu celule Kulchitsky I (KCC-I)], tumori carcinoide atipice [și numite carcinoame neuroendocrine bine diferențiate (KC-II)], carcinoame neuroendocrine cu celule mici intermediare și neuroendocarcinoame cu celule mici (KC-III). O altă clasificare propusă include trei categorii de NET pulmonare: benigne sau maligne de grad scăzut (tumori carcinoide tipice), maligne de grad mic (tumori carcinoide atipice) și maligne de grad înalt (carcinom slab diferențiat cu tip de celule mari sau cu celule mici). Clasificarea OMS cuprinde patru categorii generale: tumori carcinoide tipice, tumori carcinoide atipice, carcinom neuroendocrin cu celule mari și carcinom cu celule mici. Aceste diferite categorii de NET pulmonare au prognostic diferit, variind de la excelent pentru tumorile carcinoide tipice la slab pentru carcinoamele neuroendocrine cu celule mici. Apariția tumorilor carcinoide pulmonare cu celule mici și celule mari, dar nu și a tumorilor carcinoide pulmonare tipice sau atipice, este legată de consumul de tutun.

TABEL 52-6

CARACTERISTICI CLINICE LA PACIENȚII CU SINDROM CARCINOID

	LA PREZENTARE	ÎN TIMPUL EVOLUȚIEI BOLII
Simptome/semne		
Diaree	32-73%	68-84%
Flushing (înroșirea feței)	23-65%	63-74%
Durere	10%	34%
Astm/wheezing	4-8%	3-18%
Pelagră	2%	5%
Niciunul	12%	22%
Boală cardiacă carcinoidă prezentă	11%	14-41%
Demografie		
Bărbați	46–59%	46-61%
Vârstă		
Medie	57 de ani	52-54 de ani
Interval	25-79 de ani	9-91 de ani
Localizarea tumorii		
Tub digestiv anterior	5-9%	2-33%
Tub digestiv mijlociu	78-87%	60-87%
Tub digestiv posterior	1-5%	1-8%
Necunoscut	2-11%	2-15%

Tumorile carcinoide gastrice

Tumorile carcinoide gastrice reprezintă 3 din fiecare 1000 de neoplasme gastrice. Sunt trei subtipuri diferite

Scanned with OKEN Scanner

de tumori carcinoide gastrice. Fiecare provine din celulele gastrice enterocromafine-like (celule ECL), unul dintre cele șase tipuri de celule neuroendocrine gastrice din mucoasa gastrică. Două subtipuri sunt asociate cu stări cu hipergastrinemie, fie gastrită atrofică cronică (tipul I) (80% dintre toate tumorile carcinoide gastrice), fie sindromul Zollinger-Ellison, care este aproape întotdeauna o parte a sindromului MEN 1 (de tip II) (6% din toate cazurile). De obicei, aceste tumori au o evoluție benignă, cu tipul I, mai puțin frecvent (< 10%) asociat cu metastaze, în timp ce tumorile de tip II sunt ceva mai agresive, cu 10-30% asociate cu metastaze. Ele sunt de obicei multiple, mici și infiltrate numai în submucoasă. Al treilea subtip de tumori carcinoide gastrice (tip III) (sporadic) apare fără hipergastrinemie (14-25% din totalul tumorilor carcinoide gastrice) și are un curs agresiv, 54-66% dezvoltând metastaze. Tumorile carcinoide sporadice sunt, de obicei, tumorile mari, unice; 50% au histologie atipică, iar acestea pot fi o cauză a sindromului carcinoid. Tumorile carcinoide gastrice, ca procent din toate tumorile carcinoide, sunt în creștere în frecvență [1,96% (1969-1971), 3,6% (1973-1991), 5,8% (1991-1999)].

Tumorile carcinoide fără sindrom carcinoid

Vârsta pacienților la diagnostic variază de la 10 la 93 de ani, cu o vârstă medie de 63 de ani pentru intestinul subțire și 66 de ani pentru rect. Simptomologia la prezentare este diversă și este legată de locul de origine și de gradul de răspândire malignă. În apendice, tumorile carcinoide sunt găsite de obicei întâmplător în timpul intervenției chirurgicale pentru apendicită suspectată. Tumorile carcinoide ale intestinului subțire din jejunoileon se prezintă cu dureri abdominale periodice (51%), obstrucție intestinală cu ileus/invaginație (31%), o formațiune abdominală (17%) sau sângerare GI (11%). Din cauza caracterului vag al simptomelor, diagnosticul este de obicei întârziat aproximativ 2 ani de la debutul simptomelor, cu un interval de până la 20 de ani. Tumorile carcinoide duodenale, gastrice și rectale sunt cel mai frecvent descoperite din întâmplare la endoscopie. Cele mai frecvente simptome ale tumorilor carcinoide rectale sunt melena/sângerare (39%), constipația (17%) și diareea (12%). Tumorile carcinoide bronșice sunt frecvent descoperite ca o leziune pe radiografia toracică, iar 31% dintre pacienți sunt asimptomatici. Tumorile carcinoide ale timusului se prezintă ca formațiuni mediastinale anterioare, de obicei pe radiografia toracică sau CT. De obicei, tumorile carcinoide ovariene și testiculare se prezintă ca formațiuni descoperite la examenul fizic sau cu ultrasunete. Tumorile carcinoide metastatice din ficat se prezintă frecvent ca hepatomegalie la un pacient care poate avea simptome minime și rezultate ale testelor de laborator hepatice aproape normale.

TUMORILE CARCINOIDE CU SIMPTOME SISTEMICE DATE DE PRODUȘII SECRETAȚI

Tumorile carcinoide imunocitochimice pot conține numeroase peptide GI: gastrină, insulină, somatostatină, motilină, neurotensină, tahikinine (substanța K, substanța P, neuropeptida K), glucagon, peptidul care eliberează gastrină, peptidul intestinal vasoactiv (VIP), polipeptidul pancreatic (PP), ghrelină, alte peptide biologic active (ACTH, calcitonina, hormon de creștere), prostaglandine și amine bioactive (serotonina). Aceste substanțe pot sau nu pot fi eliberate în cantități suficiente pentru a provoca simptome. În diverse studii ale pacienților cu tumori carcinoide, nivelurile serice crescute ale PP au fost găsite în 43%, ale motilinei în 14%, ale gastrinei în 15%, iar ale VIP la 6%. Tumorile carcinoide ale tubului digestiv anterior sunt mai susceptibile de a produce diferite peptide GI decât sunt tumorile carcinoide ale tubului digestiv mijlociu. Producția ectopică de ACTH care provoacă sindromul Cushing apare tot mai mult în tumorile carcinoide ale tubului digestiv anterior (ale tractului respirator în primul rând); în unele serii, a fost cauza cea mai frecventă a sindromului ACTH ectopic, reprezentând 64% dintre toate cazurile. Acromegalia cauzată de creșterea factorului eliberator al hormonului de creștere apare în tumorile carcinoide ale tubului digestiv anterior, la fel ca sindromul somatostatinomului, dar rareori apare la tumorile carcinoide duodenale. Sindromul sistemic cel mai frecvent în tumorile carcinoide este sindromul carcinoid, care este discutat în detaliu în secțiunea următoare.

SINDROMUL CARCINOID

Manifestări clinice

Caracteristicile cardinale de la un număr de serii la prezentare, precum și în cursul bolii, sunt prezentate în Tabelul 52-6. Flushing-ul și diareea sunt cele două simptome mai frecvente, care apar la 73% dintre pacienți inițial și la 89% în cursul bolii. Înroșirea caracteristică are debut brusc: este un eritem roșu închis sau violaceu a părții superioare a corpului, în special gât și față, adesea asociată cu o senzație de căldură și, uneori, cu prurit, lăcrimare, diaree sau edem facial; poate fi precipitată de stress, alcool, efort fizic, anumite alimente, cum ar fi brânza, sau anumiți agenți, precum catecolamine, pentagastrină și inhibitori ai recaptării serotoninei. Episoadele de flushing pot fi scurte, cu durata de 2-5 minute, mai ales inițial, sau pot dura ore, mai ales mai târziu în cursul bolii. Flushing-ul este de obicei asociat cu tumori carcinoide metastatice ale tubului digestiv mijlociu, dar, de asemenea, poate să apară cu tumori carcinoide ale tubului digestiv anterior. În tumorile carcinoide bronșice, înroșirea se prelungește ore sau zile, are o nuanță roșcată și se asociază cu salivația, lăcrimarea, diaforeza, diareea și hipotensiunea. În tumorile carcinoide gastrice are, de asemenea, o nuanță roșcată, dar cu o distribuție neuniformă pe față și pe gât, deși aspectul clasic văzut în tumorile carcinoide ale intestinului subțire poate fi văzut și în tumorile carcinoide gastrice. Înroșirea poate fi provocată de alimente și este însoțită de prurit.

Diareea este prezentă la 32-73% dintre cazuri în faza inițială și la 68-84% la un moment dat în cursul bolii. Diareea

Scanned with OKEN Scanner

apare de obicei asociată cu flushing-ul (85% dintre cazuri). Diareea este de obicei descrisă ca apoasă, cu 60% dintre pacienți având < 1 L/zi de diaree. Steatoreea este prezentă în 67% dintre cazuri, iar în 46% este mai mare de 15 g/zi (normal < 7 g). Durerile abdominale pot fi prezente, asociate cu diareea sau independente în 10-34% dintre cazuri.

Manifestările cardiace apar inițial la 11-20% dintre pacienții cu sindrom carcinoid și în 17-56% (în medie 40%) în evoluția bolii. Boala cardiacă este cauzată de formarea de plăci fibrotice (formate din celule musculare netede, miofibroblaste și țesut elastic) care implică endocardul, inițial pe partea dreaptă, deși leziunile de pe partea stângă apar, de asemenea, ocazional, mai ales dacă există un foramen oval patent. Depozitele dense fibroase sunt mai frecvente pe partea ventriculară a valvei tricuspide și mai puțin frecvente pe cuspidele valvelor pulmonare. Acestea pot duce la constricția valvelor, iar stenoza pulmonară este de obicei predominantă, în timp ce valva tricuspidă este adesea fixată deschis, rezultând regurgitare predominantă. În general, dintre pacienții cu boli de inimă carcinoide, 97% au insuficiență tricuspidiană, 59% stenoză tricuspidiană, 50% insuficiență pulmonară, 25% stenoză pulmonară și 11% (0-25%) leziuni pe partea stângă. Până la 80% dintre pacienții cu leziuni cardiace dezvoltă insuficiență cardiacă. Leziunile de pe partea stângă sunt mult mai puțin extinse, 30% devin evidente la autopsie și afectează cel mai frecvent valva mitrală.

Alte manifestări clinice includ wheezing-ul sau simptome asemănătoare astmului (8-18%) și leziuni cutanate asemănătoare pelagrei (2-25%). Din cauza țesutului fibros crescut, au fost raportate o varietate de probleme necardiace, inclusiv fibroză retroperitoneală ce provoacă obstrucție uretrală, boala Peyronie a penisului, fibroză intraabdominală și ocluzia arterelor sau a venelor mezenterice.

Patobiologia

Sindromul carcinoid apare la 8% din 8 876 de pacienți cu tumori carcinoide, cu o rată de 1,4 la 18,4% în studii diferite. Aceasta se produce numai atunci când concentrații suficiente de produși secretați de tumoră ajung în circulația sistemică. În 91% dintre cazuri, acest lucru se întâmplă după metastazele la distanță din ficat. Rareori, tumorile carcinoide intestinale primare cu metastaze ganglionare, cu invazie retroperitoneală extinsă, tumorile carcinoide pancreatice cu ganglioni limfatici retroperitoneali sau tumorile carcinoide ale plămânului sau ale ovarelor cu acces direct în circulația sistemică pot provoca sindromul carcinoid fără metastaze hepatice. Tumorile carcinoide nu au aceeași predispoziție să metastazeze și să provoace sindrom carcinoid (Tabelul 52-3). Tumorile carcinoide ale tubului digestiv mijlociu reprezintă 60-67% din cazurile de sindrom carcinoid, tumorile tubului digestiv anterior 2-33%, cele ale tubului digestiv posterior 1-8%, iar cu locație primară necunoscută 2-15%.

Unul dintre principalele produse de secreție ale tumorilor carcinoide implicate în sindromul carcinoid este serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] (Fig. 52-1), care este sintetizată din triptofan. Până la 50% din triptofanul din dietă poate fi folosit pe această cale sintetică de celulele tumorale, iar acest lucru poate duce la provizii inadecvate pentru conversia la niacină; prin urmare, unii pacienți (2,5%) dezvoltă leziuni asemănătoare pelagrei. Serotonina are numeroase efecte biologice, inclusiv stimularea secreției intestinale cu inhibarea absorbției, stimularea creșterii motilității intestinale și stimularea fibrogenezei. În diferite studii, 56-88% dintre toate tumorile carcinoide au fost asociate cu supraproducția serotoninei; totuși, 12-26% dintre pacienți nu au avut sindrom carcinoid. Într-un studiu, serotonina plachetară a fost crescută la 96% dintre pacienții cu tumori carcinoide ale tubului digestiv anterior, 43% cu tumori ale tubului digestiv mijlociu și 0% cu tumori ale tubului digestiv posterior. La 90-100% dintre pacienții cu sindrom carcinoid, există dovezi ale supraproducției de serotonină. Serotonina este considerată predominant responsabilă pentru diaree din cauza efectelor sale asupra motilității intestinale și a secreției intestinale, în primul rând prin 5-HT_3 și, într-o măsură mai mică, prin receptorii 5-HT4. Antagoniștii receptorilor de serotonină (în special antagoniștii 5-HT_3) ameliorează diareea la mulți, dar nu la toți pacienții. Studiile suplimentare sugerează că prostaglandina E_2 (PGE_2) și tahikininele pot fi mediatori importanți ai diareii la unii pacienți. Într-un studiu, nivelurile plasmatice de tahikinină s-au corelat și cu simptomele de flushing, și cu cele de diaree. Serotonina nu pare a fi implicată în flushing, deoarece antagoniștii receptorilor de serotonină nu ameliorează flushing-ul. La pacienții cu tumori carcinoide gastrice, eritemul roșcat caracteristic, pruriginos, neuniform este cauzat probabil de eliberarea de histamină, deoarece antagoniștii receptorilor H_1 și H_2 îl pot preveni. Numeroase studii au arătat că kininele sunt stocate în tumorile carcinoide și eliberate în timpul flushing-ului. Cu toate acestea, unele studii au demonstrat că octreotidul poate ameliora flushing-ul indus de pentagastrină la acești pacienți fără a modifica creșterea stimulată din plasmă a substanței P, sugerând că alți mediatori trebuie să fie implicați în flushing. O corelație între nivelurile de tahikinină din plasmă, dar nu nivelurile de substanță P, și flushing a fost raportată. Atât histamina, cât și serotonina pot fi responsabile pentru wheezing, precum și pentru reacțiile fibrotice care implică inima, provocând boala Peyronie și fibroza intraabdominală. Mecanismul exact al bolii de inimă a rămas neclar, deși din ce în ce mai multe dovezi sprijină rolul central al serotoninei. Boala de inimă valvulară cauzată de medicamentul ce suprimă apetitul, dexfenfluramină, este histologic imposibil de distins de cea observată în boala carcinoidă. În plus, agoniștii receptorilor de dopamină, care conțin ergot, utilizați pentru boala Parkinson (pergolid, cabergolină), determină boală valvulară cardiacă care se aseamănă mult cu cea observată în sindromul carcinoid. Metaboliții fenfluraminei, precum și ai agoniștilor receptorilor dopaminei, au o mare afinitate pentru receptorii de subtip 5-HT_{2B} ai receptorilor serotoninei, a

Scanned with OKEN Scanner

căror activare este cunoscută a cauza mitogeneza fibroblaștilor. Receptorii serotoninei subtipurile 5-$HT_{1B, 1D, 2A, 2B}$ normal sunt prezenți în celulele interstițiale ale valvelor cardiace umane. Nivelurile ridicate de receptori 5-HT_{2B} apar în valvele cardiace și în fibroblastele cardiace și cardiomiocite. Studii pe culturi de celulele interstițiale din valvele cardiace umane au demonstrat că aceste medicamente valvulopatice induc mitogeneza prin activarea receptorilor 5-HT_{2B} și stimularea suprareglării transformării factorului de creștere β, ca și prin biosinteza colagenului. Aceste observații sprijină concluzia că supraproducția de serotonină a tumorilor carcinoide este importantă în medierea modificărilor valvulare, eventual prin activarea receptorilor 5-HT_{2B} din endocard. Atât magnitudinea supraproducției de serotonină, cât și chimioterapia anterioară sunt predictori importanți ai progresiei bolii cardiace. Supraproducția peptidului natriuretic atrial (ANP) a fost, de asemenea, raportată la pacienții cu boli cardiace, dar rolul său în patogeneză este necunoscut. Cu toate acestea, concentrațiile plasmatice ridicate de ANP au un prognostic mai nefavorabil. Nivelurile plasmatice ale factorului de creștere al țesutului conjunctiv sunt crescute în multe afecțiuni fibroase; niveluri ridicate apar la pacienții cu boli de inimă carcinoide și se corelează cu prezența disfuncției ventriculare drepte și gradul de regurgitare valvulară la pacienții cu tumori carcinoide.

Pacienții pot dezvolta un sindrom carcinoid tipic sau, rareori, atipic. La pacienții cu formă tipică, în mod caracteristic cauzată de o tumoră carcinoidă a tubului digestiv mijlociu, conversia triptofanului la 5-HTP este o etapă limitată de rată (Fig. 52-1). După ce 5-HTP este format, acesta este transformat rapid în 5-HT și depozitat în granule secretoare ale tumorii sau în trombocite. O cantitate mică rămâne în plasmă și este convertită la 5-HIAA, care apare în cantități mari în urină. Acești pacienți au o cantitate crescută de serotonină serică și trombocitară și de acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA) urinar. Unele tumori carcinoide provoacă un sindrom atipic carcinoid, care este considerat a fi din cauza unei deficiențe a enzimei dopa decarboxilază; astfel, 5-HTP nu poate fi transformat în 5-HT (serotonină) și este secretat în fluxul sangvin (Fig. 52-1). La acești pacienți, nivelurile serotoninei plasmatice sunt normale, dar cele urinare pot fi crescute deoarece o parte din 5-HTP este convertită la 5-HT în rinichi. Caracteristic, 5-HTP și 5-HT din urină sunt crescute, dar nivelurile urinare de 5-HIAA sunt doar ușor crescute. Tumorile carcinoide ale tubului digestiv anterior sunt mai susceptibile să provoace un sindrom carcinoid atipic.

Una dintre cele mai amenințătoare de viață complicații ale sindromului carcinoid este dezvoltarea unei crize carcinoide, mai frecvent la pacienții care au simptome intense sau niveluri urinare ale 5-HIAA foarte crescute (de exemplu > 200 mg/zi). Crizele pot apărea spontan sau pot fi provocate de stres, anestezie, chimioterapie sau o biopsie. Pacienții dezvoltă flushing intens, diaree, dureri abdominale, anomalii cardiace, inclusiv tahicardie, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială. Dacă nu este tratat în mod adecvat, acest lucru poate fi un eveniment terminal.

DIAGNOSTICUL SINDROMULUI CARCINOID ȘI AL TUMORILOR CARCINOIDE

Diagnosticul de sindrom carcinoid se bazează pe măsurarea serotoninei urinare sau plasmatice sau a metaboliților săi urinari. Măsurarea 5-HIAA este utilizată cel mai frecvent. Creșterile fals-pozitive pot să apară în cazul în care pacientul consumă alimente bogate în serotonină, precum banane, ananas, nuci, nuci pecan, avocado, nuci Hickory sau ia anumite medicamente (sirop de tuse ce conține guaifenesin, acetaminofen, salicilați, inhibitori ai recaptării serotoninei sau L-dopa). Intervalul normal zilnic urinar de excreție al 5-HIAA este de 2-8 mg/zi. Supraproducția de serotonină a fost observată în 92% dintre pacienții cu sindrom carcinoid într-un studiu, iar într-un alt studiu, 5-HIAA a avut 73% sensibilitate și specificitate de 100% pentru sindromul carcinoid.

Cei mai mulți medici folosesc numai excreția urinară de 5-HIAA; cu toate acestea, concentrațiile plasmatice și plachetare ale serotoninei, dacă sunt disponibile, pot furniza informații suplimentare. Nivelul serotoninei plachetare este mai sensibil decât 5-HIAA urinar, dar nu este în general disponibil. Deoarece pacienții cu tumori carcinoide ale tubului digestiv anterior pot produce un sindrom carcinoid atipic, dacă acest sindrom este suspectat și 5-HIAA urinar este minim crescut sau normal, trebuie măsurați alți metaboliți urinari ai triptofanului, cum ar fi 5-HTP și 5-HT (Fig . 52-1).

Flushing-ul apare într-o serie de alte boli, inclusiv mastocitoza sistemică, leucemia mieloidă cronică cu eliberare crescută de histamină, menopauză, reacții la alcool sau glutamat, efectele secundare ale clorpropamidei, ale blocantelor canalelor de calciu și ale acidului nicotinic. Niciuna dintre aceste afecțiuni nu determină creșterea 5-HIAA urinar.

Diagnosticul de tumoră carcinoidă poate fi sugerat de sindromul carcinoid, simptomele abdominale recurente la un individ aparent sănătos sau descoperirea hepatomegaliei sau a metastazelor hepatice asociate cu simptome minime. Tumorile carcinoide ileale, care reprezintă 25% din totalul tumorilor carcinoide detectate clinic, trebuie suspectate la pacienții cu obstrucție intestinală, dureri abdominale, flushing sau diaree.

Nivelurile serice ale cromograninei A sunt crescute la 56-100% dintre pacienții cu tumori carcinoide, iar nivelul se corelează cu mărimea tumorii. Nivelurile serice de cromogranină A nu sunt specifice pentru tumorile carcinoide, deoarece acestea sunt, de asemenea, crescute la pacienții cu PET și alte tumori neuroendocrine. Nivelurile plasmatice de enolază neuron specifică sunt, de asemenea, utilizate ca marker al tumorilor carcinoide, dar sunt mai puțin sensibile decât cromogranina A, fiind crescute numai la 17-47% dintre pacienți.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT Sindromul carcinoid și tumorile carcinoide fără metastaze

SINDROMUL CARCINOID Tratamentul include evitarea afecțiunilor care precipită flushing-ul, suplimentarea dietei cu nicotinamidă, tratamentul insuficienței cardiace cu diuretice, tratamentul wheezing-ului cu bronhodilatatoare orale, precum și controlul diareii cu agenți antidiareici, cum ar fi loperamida și difenoxilat. Dacă pacienții au încă simptome, antagoniștii receptorilor de serotonină sau analogi de somatostatină (Fig. 52-2) sunt medicamente de elecție.

Sunt 14 subclase de receptori serotoninici și pentru mulți nu sunt disponibili antagoniști. Antagoniștii receptorilor $5HT_1$ și $5HT_2$ metilsergida, ciproheptadina și ketanserina, toți au fost folosiți pentru a controla diareea, dar, de obicei, nu inhibă flushing-ul. Folosirea metilsergidei este limitată, deoarece aceasta poate provoca sau intensifica fibroza retroperitoneală. Ketanserina diminuează diareea la 30-100% dintre pacienți. Antagoniștii receptorilor $5HT_3$ (ondansetron, tropisetron, alosetron) pot controla diareea și greața până la 100% dintre pacienți și, ocazional, ameliorează flushing-ul. O combinație a antagoniștilor receptorilor histaminergici H_1 și H_2 (de exemplu, difenhidramina și cimetidina sau ranitidina) poate controla flushing-ul la pacienții cu tumori carcinoide ale tubului digestiv anterior.

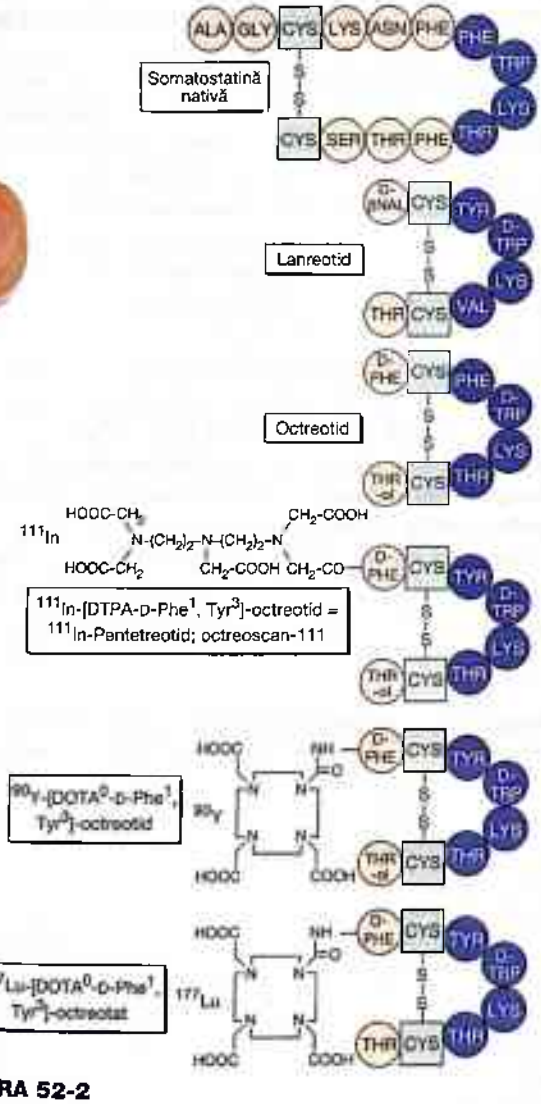


FIGURA 52-2
Structura somatostatinei și a analogilor sintetici utilizați pentru indicații diagnostice și terapeutice.

Analogii sintetici ai somatostatinei (octreotid, lanreotid) sunt acum cei mai utilizați agenți pentru controlul simptomelor la pacienții cu sindrom carcinoid (Fig. 52-2). Aceste medicamente sunt eficiente în ameliorarea simptomelor și scăderea nivelurilor urinare de 5HIAA la pacienții cu acest sindrom. Octreotid-LAR și lanreotid-SR/Autogel (Somatuline) controlează simptomele la 74% și, respectiv, 68%, dintre pacienții cu sindrom carcinoid și prezintă un răspuns biochimic la 51% și 39%. De obicei, pacienții cu simptome ușoare până la moderate sunt tratați inițial cu octreotid 100 µg s.c. la fiecare 8 ore și încep cu forme de depozit lunare cu durată de acțiune lungă (octreotid-LAR sau lanreotid-autogel). Patruzeci la sută dintre pacienți scapă controlului după un timp mediu de 4 luni, iar doza de depozit poate să fie mărită, precum și suplimentată cu formule care acționează rapid, SC octreotid.

Boala cardiacă carcinoidă este asociată cu o medie de supraviețuire scăzută (3,8 ani) și, prin urmare, ar trebui să fie căutată cu grijă și evaluată la toți pacienții cu sindrom carcinoid. Ecocardiografia transtoracică rămâne un element-cheie în stabilirea diagnosticului de boală cardiacă carcinoidă și în determinarea gradului și a tipului de anomalii cardiace. Tratamentul cu diuretice și analogi de somatostatină pot reduce efectele hemodinamice negative și insuficiența cardiacă secundară. Rămâne neclar dacă tratamentul pe termen lung cu aceste medicamente va reduce progresia bolii cardiace carcinoide. Pot fi necesare valvuloplastia cu balon pentru valvele stenotice sau chirurgia valvulară.

La pacienții cu crize carcinoide, analogii de somatostatină sunt eficienți atât în tratarea afecțiunii, cât și în prevenirea dezvoltării ei în timpul evenimentelor precipitante cunoscute precum intervenția chirurgicală, anestezia, chimioterapia și stresul. Se recomandă ca octreotidul 150-250 µg s.c., la fiecare 6 până la 8 ore, să fie utilizat 24-48 ore înainte de anestezie și apoi continuat pe tot parcursul procedurii.

În prezent, preparatele de octreotid cu eliberare prelungită [octreotid-LAR (cu durată lungă de acțiune), 10, 20, 30 mg] și lanreotid [lanreotid-PR (eliberare prelungită, lanreotid-autogel), 60, 90, 120 mg] sunt disponibile și

utilizate pe scară largă, deoarece utilizarea lor facilitează foarte mult tratamentul pe termen lung. Octreotid-LAR (30 mg/lună) oferă un nivel plasmatic ≥ 1 ng/mL pentru 25 de zile, în timp ce acest lucru necesită trei până la şase injecţii pe zi din forma cu eliberare rapidă. Lanreotid Autogel (Somatuline) se administrează o dată la 4-6 săptămâni.

Efecte secundare pe termen scurt apar la 50% dintre pacienţi. Durerea la locul de injectare şi efectele secundare legate de tractul gastrointestinal (59% disconfort, 15% greaţă, diaree) sunt cele mai frecvente. Ele sunt de obicei de scurtă durată şi nu impun întreruperea tratamentului. Efecte secundare de lungă durată includ formarea calculilor biliari, steatoree şi scăderea toleranţei la glucoză. Incidenţa globală a calculilor biliari/nămolului biliar într-un studiu a fost de 52%, 7% având boală simptomatică ce a necesitat tratament chirurgical.

S-a raportat că interferonul α este eficient în controlul simptomelor sindromului carcinoid, fie singur, fie combinat cu embolizarea arterei hepatice. Cu interferonul α singur, rata de răspuns este de 42%, iar cu interferon α şi cu embolizarea arterei hepatice, diareea a fost controlată timp de un an în 43% dintre cazuri, iar flushing-ul a fost controlat la 86%.

Embolizarea arterei hepatice singure sau cu chimioterapie (chemoembolizare) a fost utilizată pentru a controla simptomele sindromului carcinoid. Embolizarea singură este raportată pentru a controla simptomele în până la 76% dintre pacienţi, iar chimioembolizarea (5-fluorouracil, doxorubicină, cisplatin, mitomicină) la 60-75% dintre pacienţi. Embolizarea arterelor hepatice poate avea efecte adverse majore, inclusiv greaţă, vărsături, durere şi febră. În două studii, 5-7% dintre pacienţi au decedat din cauza unor complicaţii de ocluzie a arterei hepatice.

Alte medicamente au fost folosite cu succes la un număr mic de pacienţi pentru a controla simptomele sindromului carcinoid. Paraclorofenilanina poate inhiba hidroxilaza triptofanului şi, deci, conversia triptofanului la 5HTP. Totuşi, efectele sale secundare severe, inclusiv tulburări psihiatrice, îl fac intolerabil pentru utilizarea pe termen lung. α-metildopa inhibă conversia 5-HTP la 5-HT, dar efectele sale sunt doar parţiale.

Terapia cu radioreceptori peptidici (folosind radioterapie cu analogi de somatostatină radiomarcaţi), utilizarea de microsfere radiomarcate şi alte metode de tratament al bolii metastatice avansate pot facilita controlul sindromului carcinoid şi sunt discutate într-o secţiune ulterioară legată de tratarea bolii avansate.

TUMORILE CARCINOIDE (FĂRĂ METASTAZE) Chirurgia este singura terapie potenţial curativă. Deoarece în majoritatea tumorilor carcinoide probabilitatea metastazelor creşte odată cu creşterea dimensiunii, gradul de rezecţie chirurgicală este determinat în mod corespunzător. În tumorile carcinoide apendiculare < 1 cm, apendicectomia simplă a fost curativă la 103 pacienţi urmăriţi până la 35 de ani. În tumorile carcinoide rectale < 1 cm, rezecţia locală este curativă. În tumorile carcinoide ale intestinului subţire < 1 cm, nu există un acord deplin. Deoarece 15-69% dintre tumorile carcinoide ale intestinului subţire de această dimensiune au metastaze în diverse studii, unele recomandă o rezecţie extinsă cu bloc de rezecţie ce include ganglionii limfatici mezenterici adiacenţi. Dacă tumora carcinoidă este > 2 cm pentru carcinoamele rectale, apendiculare sau ale intestinului subţire, o operaţie completă de cancer ar trebui să fie efectuată. Aceasta include o hemicolectomie dreaptă pentru carcinoidul apendicular, o rezecţie abdomenoperineală sau rezecţia anterioară joasă pentru tumorile carcinoide rectale şi rezecţia în bloc a ganglionilor limfatici adiacenţi pentru tumori carcinoide ale intestinului subţire. Pentru tumorile carcinoide apendiculare de 1-2 cm în diametru, o apendicectomie simplă este propusă de unii, în timp ce alţii aleg o hemicolectomie dreaptă. Pentru tumorile carcinoide rectale de 1-2 cm, se recomandă efectuarea unei excizie largi locală în întreaga grosime.

În tipul I sau II al tumorilor carcinoide gastrice, care sunt, de obicei, < 1 cm, se recomandă îndepărtarea endoscopică. În tipul I sau II al tumorilor carcinoide gastrice, în cazul în care tumora este > 2 cm sau dacă există invazie locală, unii recomandă gastrectomie totală, în timp ce alţii recomandă antrectomie tip I pentru a reduce hipergastrinemia, care a dus la scăderea tumorilor carcinoide într-un număr de studii. Pentru tipurile I şi II al tumorilor carcinoide gastrice de 1-2 cm, nu există niciun acord, unii recomandând tratament endoscopic urmat de tratament cronic cu somatostatin şi o atentă urmărire, iar alţii recomandă tratament chirurgical. În tipul III de tumori carcinoide gastrice > 2 cm, se recomandă excizia şi îndepărtarea regională a ganglionilor limfatici. Cele mai multe tumori < 1 cm sunt tratate endoscopic.

Rezecţia metastazelor hepatice izolate sau limitate poate fi benefică şi va fi discutată într-o secţiune ulterioară despre tratamentul bolii avansate.

TUMORI ENDOCRINE PANCREATICE

PET funcţionale, de obicei, se prezintă clinic cu simptome date de statusul de hormoni în exces. Doar târziu în cursul bolii tumora în sine determină simptome proeminente precum durerea abdominală. În contrast, toate simptomele date de PET nefuncţionale sunt cauzate de tumora în sine. Rezultatul global al acestui fapt este că unele PET funcţionale se pot prezenta cu simptome severe, cu o tumoră primară mică sau nedetectabilă, în timp ce tumorile nefuncţionale se prezintă de obicei tardiv în cursul bolii, cu tumori mari, care sunt în mod frecvent metastatice. Întârzierea medie între debutul simptomelor continue şi diagnosticul unui sindrom de PET funcţională este de 4-7 ani. Prin urmare, diagnosticele sunt frecvent omise pentru perioade lungi.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT **Tumorile endocrine pancreatice**

Tratamentul PET necesită două strategii diferite. În primul rând, tratamentul trebuie să fie orientat către statusul de hormon în exces, cum ar fi hipersecreția de acid gastric în gastrinoame sau hipoglicemie în insulinoame. Secreția ectopică a hormonului provoacă, de obicei, simptomele de prezentare și complicații care pun viața în pericol. În al doilea rând, toate tumorile, cu excepția insulinoamelor > 50%, sunt maligne (Tabelul 52-2); de aceea, tratamentul trebuie să fie, de asemenea, îndreptat împotriva tumorii în sine. Deoarece la mulți pacienți aceste tumori nu sunt chirurgical curabile din cauza prezenței bolii avansate la diagnostic, rezecția chirurgicală pentru cură, care se adresează ambelor aspecte ale tratamentului, nu este de multe ori posibilă.

GASTRINOMUL (SINDROMUL ZOLLINGER-ELLISON) (ZES)

Gastrinomul este o tumoră neuroendocrină care secretă gastrină; hipergastrinemia rezultată provoacă hipersecreția acidului gastric (sindromul Zollinger-Ellison). Hipergastrinemia cronică determină hipersecreția marcată de acid gastric și creșterea mucoasei gastrice cu număr sporit de celule parietale și proliferarea celulelor gastrice ECL. Hipersecreția acidului gastric determină caracteristic ulcer peptic, adesea refractar și sever, precum și diaree. Cele mai frecvente simptome de prezentare sunt durerile abdominale (70-100%), diareea (37-73%), boala de reflux gastroesofagian (BRGE) (30-35%); 10 20% au doar diaree. Deși ulcerul peptic poate apărea în zone neobișnuite, cei mai mulți pacienți au ulcer duodenal tipic. Observații importante, care ar trebui să sugereze acest diagnostic, includ boala ulceroasă peptică (PUD) cu diaree, PUD într-o zonă neobișnuită sau cu ulcere multiple, PUD refractară la tratament sau persistentă, PUD asociată cu cute gastrice proeminente, PUD asociată cu constatări clinice sugestitive de MEN 1 (endocrinopatie, antecedente familiale de ulcer sau endocrinopatie, nefrolitiază) și PUD în absența *Helicobacter pylori*. *H. pylori* este prezent în > 90% dintre ulcerele peptice idiopatice, dar este prezent la < 50% dintre pacienții cu gastrinoame. Diareea cronică inexplicabilă, de asemenea, ar trebui să sugereze gastrinom.

Aproximativ 20-25% dintre pacienții cu ZES au MEN 1, iar în cele mai multe cazuri hiperparatiroidismul este prezent anterior gastrinomului. Acești pacienți sunt tratați diferit față de cei fără MEN 1; de aceea, MEN 1 ar trebui să fie căutat la toți pacienții cu istoric familial prin măsurarea nivelurilor plasmatice de calciu ionizat și prolactină și a nivelului hormonilor în plasmă (parathormon, hormon de creștere).

Majoritatea gastrinoamelor (50-70%) sunt prezente în duoden, urmate de pancreas (20-40%) și de alte localizări intraabdominale (mezenter, ganglioni limfatici, tract biliar, ficat, stomac, ovar). Rar, tumora poate implica zone extraabdominale. De asemenea, în MEN 1 gastrinoamele sunt, de obicei, localizate în duoden (70-90%), urmat de pancreas (10-30%), și sunt aproape întotdeauna multiple. Aproximativ 60-90% dintre gastrinoame sunt maligne (Tabel 52-2), cu metastaze în ganglionii limfatici și ficat. Metastazele osoase la distanță apar la 12-30% dintre pacienții cu metastaze hepatice.

Diagnostic

Diagnosticul de ZES necesită demonstrarea hipergastrinemiei bazale à jeun inadecvate, de obicei prin demonstrarea hipergastrinemiei care apare cu o creștere a debitului bazal de acid gastric (BAO) (hiperclorhidrie). Mai mult de 98% dintre pacienții cu gastrinoame au hipergastrinemie bazală à jeun, deși în 40-60% nivelul poate fi crescut mai puțin de zece ori. De aceea, atunci când se suspectează acest diagnostic, gastrina bazală à jeun ar trebui să fie stabilită în primul rând. Este important să amintim că medicamentele potente supresoare de acid gastric, cum ar fi inhibitorii pompei de protoni (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol) pot suprima secreția de acid suficient pentru a provoca hipergastrinemie; din cauza duratei lor de acțiune prelungită, aceste medicamente trebuie să fie întrerupte pentru o săptămână înainte de determinarea gastrinei. Întreruperea inhibitorilor pompei de protoni (IPP) ar trebui să fie efectuată cu atenție și este cel mai bine realizată după consultarea unui medic gastroenterolog cu experiență în acest domeniu. Utilizarea răspândită a IPP poate duce la confundarea diagnosticului de ZES – diagnostic fals-pozitiv prin provocarea hipergastrinemiei la un pacient tratat pentru boală peptică idiopatică (fără ZES) și conduce la un diagnostic fals-negativ, deoarece la dozele de rutină utilizate pentru a trata pacienții cu boală peptică idiopatică, IPP controlează simptomele la majoritatea pacienților și prin urmare ZES maschează astfel diagnosticul. Dacă se suspectează ZES și nivelul gastrinei este ridicat, este important să se demonstreze că acesta este crescut atunci când pH-ul gastric este ≤ 2,0 deoarece hipergastrinemia fiziologică secundară aclorhidriei (gastrită atrofică, anemie pernicioasă) este una dintre cele mai frecvente cauze de hipergastrenemie. Aproape toți pacienții cu gastrinom au un pH bazal à jeun ≤ 2 când întrerup medicamentele antisecretorii. Dacă gastrina bazală este > 1000 pg/mL (crescută de zece ori) și pH-ul este ≤ 2,0, la 40-60% dintre pacienții cu gastrinom, diagnosticul de ZES este stabilit după ce posibilitatea de sindrom al antrului reținut a fost exclusă din istoric. La pacienții cu hipergastrinemie cu gastrină bazală < 1000 pg/mL și pH gastric ≤ 2,0, alte afecțiuni precum infecția cu *H. pylori*, hiperplazia/hiperfuncția antrală cu celule G, obstrucția evacuării gastrice și, rareori, insuficiența renală, pot fi diagnosticate ca ZES. Pentru a stabili diagnosticul în acest grup, o determinare a BAO și un test de provocare cu secretină ar trebui efectuate. La pacienții cu ZES fără chirurgie anterioară de reducere a aciditățiii gastrice, BAO este de obicei crescut (> 90%) (adică > 15 mEq/oră). Testul de provocare cu secretină este de obicei pozitiv, criteriul fiind un nivel > 120 pg/mL crescut față de nivelul de bază, care are cea mai mare sensibilitate (94%) și specificitate (100%).

TRATAMENT Gastrinoamele

Hipersecreția acidă gastrică la pacienții cu gastrinom poate fi controlată în aproape toate cazurile cu medicamente antisecretoare orale gastrice. Datorită duratei lor lungi de acțiune și a potenței, care permit dozarea o dată sau de două ori pe zi, IPP (inhibitorii ATPazei- H^+, K^+) sunt medicamentele de elecție. Antagoniștii receptorilor H_2 histaminici sunt, de asemenea, eficienți, deși sunt necesare doze mai frecvente (la 4-8 ore) și mai mari. La pacienții cu MEN 1 cu hiperparatiroidism, corectarea hiperparatiroidismului crește sensibilitatea la medicamentele antisecretorii gastrice și scade producția de acid bazal. Tratamentul pe termen lung cu IPP (> 15 ani) s-a dovedit sigur și eficient, fără apariția tahifilaxiei. Deși pacienții cu ZES, în special cei cu MEN 1, dezvoltă frecvent tumori carcinoide gastrice, nu sunt date care să sugereze că utilizarea pe termen lung a IPP crește riscul la acești pacienți. În utilizarea pe termen lung de IPP la pacienții cu ZES poate să apară deficitul de vitamină B_{12}; astfel, nivelul acestei vitamine trebuie evaluat în timpul consulturilor de control.

Prin creșterea abilității de a controla hipersecreția acidă, mai mult de 50% dintre pacienții care nu s-au vindecat (> 60% dintre pacienți) vor muri din cauze legate de tumoră. La prezentare, testele imagistice atente sunt esențiale pentru a localiza extinderea tumorii. O treime dintre pacienți prezintă metastaze hepatice, iar la < 15% dintre pacienți boala este limitată, astfel încât rezecția chirurgicală poate fi posibilă. Cura chirurgicală pe termen scurt este posibilă la 60% dintre toți pacienții fără MEN 1 sau metastaze hepatice (40% din totalul pacienților) și la 30% dintre pacienți pe termen lung. La pacienții cu MEN 1, cura chirurgicală pe termen lung este rară, deoarece tumorile sunt multiple, adesea cu metastaze ganglionare. Prin urmare, toți pacienții cu gastrinoame fără MEN 1 sau o afecțiune care limitează durata de viață ar trebui supuși unei intervenții chirurgicale efectuate de un chirurg cu experiență în tratamentul acestor afecțiuni.

INSULINOAMELE

Insulinomul este o tumoră endocrină a pancreasului, care este considerată a fi derivată din celulele beta, care secretă insulină ectopică, ceea ce duce la hipoglicemie. Vârsta medie de apariție este 40-50 de ani. Cele mai frecvente simptome clinice sunt cauzate de efectul hipoglicemiei asupra SNC (simptomele neuroglicemice) și includ confuzie, dureri de cap, dezorientare, tulburări de vedere, comportament irațional și chiar comă. De asemenea, cei mai mulți pacienți au simptome din cauza eliberării de catecolamine în exces secundar hipoglicemiei, inclusiv transpirații, tremor și palpitații. Caracteristic, aceste atacuri sunt asociate cu postul alimentar.

Insulinoamele sunt în general mici (> 90% au < 2 cm) și de obicei nu sunt multiple (90%); doar 5-15% sunt maligne și acestea apar aproape invariabil doar în pancreas, distribuite în mod egal în capul, corpul și coada pancreasului.

Insulinoamele trebuie suspectate la toți pacienții cu hipoglicemie, mai ales atunci când există un istoric care sugerează că atacurile sunt provocate de post, sau au antecedentele familiale de MEN 1. Insulina este sintetizată ca proinsulină, care constă dintr-un lanț α de 21 aminoacizi și un lanț β de 30 aminoacizi conectate printr-un peptid de legătură cu 33 de aminoacizi (peptidul C). În insulinoame, în plus față de nivelurile ridicate de insulină din plasmă, se găsesc niveluri plasmatice crescute de proinsulină, iar nivelul peptidului C poate fi crescut.

Diagnostic

Diagnosticul insulinomului necesită demonstrarea unui nivel plasmatic crescut de insulină în momentul hipoglicemiei. O serie de alte afecțiuni pot provoca hipoglicemie bazală precum utilizarea accidentală sau clandestină de insulină sau de antidiabetice orale, boala hepatică severă, alcoolismul, nutriția deficitară și alte tumori extrapancreatice. Mai mult decât atât, hipoglicemia postprandială poate fi cauzată de o serie de condiții care pot fi confundate cu insulinomul. Deosebit de important aici este apariția crescută de hipoglicemie după o intervenție chirurgicală de bypass gastric pentru obezitate, care este acum efectuată pe scară largă. Testul cel mai de încredere pentru a diagnostica insulinomul este măsurarea glucozei bazale după un post de până la 72 de ore, a peptidului C, a proinsulinei și a insulinei la fiecare 4-8 ore. Dacă la un moment dat pacientul devine simptomatic sau nivelurile de glucoză sunt persistent sub < 2,2 mmol/L (40 mg/dL), testul ar trebui oprit și probele repetate pentru testele de mai sus ar trebui obținute înainte de administrarea glucozei. Dintre pacienți, 70-80% vor dezvolta hipoglicemie în timpul primelor 24 de ore, iar 98% în 48 de ore. La subiecții normali normoponderali, nivelurile insulinei serice trebuie să scadă la < 43 pmol/L (< 6 μU/mL) când glucoza din sânge scade la < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL) și raportul insulină/glucoză este < 0,3 (în mg/dL). În plus, la un nivel de insulină de > 6 μU/mL, atunci când glucoza din sânge este < 40 mg/dL, unii cercetători cer și niveluri serice crescute de peptid C și proinsulină, un raport insulină/glucoză > 0,3 și o scădere a nivelului plasmatic de β-hidroxibutirat pentru diagnosticarea insulinoamelor. Utilizarea clandestină a insulinei sau a antidiabeticelor orale poate fi dificil de diferențiat de insulinoame. Combinația nivelurilor de proinsulină (normală la utilizatorii de insulină exogenă/agenți hipoglicemianți), a nivelurilor de peptid C (scăzut la utilizatorii de insulină exogenă), a anticorpilor anti-insulină (pozitive la utilizatorii de insulină exogenă) și măsurarea nivelurilor de sulfoniluree din ser sau plasmă vor permite realizarea unui diagnostic corect. Diagnosticul de insulinom a fost complicat prin introducerea testelor specifice de insulină care, de asemenea, nu interacționează cu proinsulina, la fel ca multe dintre testele imunologice radioactive vechi (RIA), și, prin urmare, oferă un nivel mai scăzut de insulină în plasmă.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea în creștere a acestor teste de insulină specifice a dus la creșterea numărului de pacienți cu insulinoame având valori de insulină plasmatică mai mici de 6 μU/mL propuse a fi caracteristice pentru insulinoame. La acești pacienți, evaluarea nivelurilor de proinsulină și de peptid C la momentul de hipoglicemie este deosebit de utilă pentru stabilirea diagnosticului corect. Un nivel ridicat de proinsulină când nivelul glicemiei à jeun este < 45 mg/dL este sensibil și specific.

TRATAMENT **Insulinoamele**

Doar 5-15% dintre insulinoame sunt maligne; de aceea, după imagistică adecvată (discutată mai jos), trebuie efectuată o intervenție chirurgicală. În studii diverse, 75-100% dintre pacienți sunt vindecați prin intervenția chirurgicală. Înainte de operație, hipoglicemia poate fi controlată prin mese mici și frecvente și utilizarea de diazoxid (150-800 mg/zi). Diazoxidul este o benzotiadiazidă al cărui efect hiperglicemic este atribuit inhibării eliberării de insulină. Efectele sale secundare sunt retenție de sodiu și simptome gastrointestinale precum greața. Aproximativ 50-60% dintre pacienți răspund la diazoxid. Alți agenți eficienți la unii pacienți pentru a controla hipoglicemia includ verapamilul și difenilhidantoina. Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune precum octreotid și lanreotid sunt foarte eficienți la 40% dintre pacienți. Cu toate acestea, octreotidul trebuie utilizat cu grijă, deoarece inhibă secreția hormonului de creștere și poate modifica valorile glucagonului plasmatic; prin urmare, la unii pacienți poate agrava hipoglicemia.

Pentru 5-15% dintre pacienții cu insulinoame maligne, aceste medicamente sau analogii de somatostatină sunt folosite inițial. La un număr mic de pacienți cu insulinoame, unii cu tumori maligne, inhibitorii moleculei țintă a rapamicinei (mTOR) din celulele mamiferelor (everolimus, rapamicină) controlează hipoglicemia. Dacă nu sunt eficienți, tratamente variate antitumorale, precum embolizarea arterială hepatică, chimioembolizarea, chimioterapia și radioterapia cu receptor peptidic, au fost folosite (discutate mai târziu).

Insulinoamele, care sunt de obicei benigne (> 90%) și localizate intrapancreatic, sunt din ce în ce mai mult rezecate, folosindu-se o abordare laparoscopică, care are rate mai mici de morbiditate. Această abordare presupune ca insulinomul să fie localizat prin teste imagistice preoperatorii.

GLUCAGONOAMELE

Glucagonomul este o tumoră endocrină a pancreasului care secretă cantități excesive de glucagon, determinând un sindrom distinct caracterizat prin dermatită, intoleranță la glucoză sau diabet și pierdere în greutate. Glucagonoamele apar în principal între 45 și 70 de ani. Tumora este marcată clinic de o dermatită caracteristică (eritem necrolitic migrator) (67-90%), însoțită de intoleranța la glucoză (40-90%), scădere în greutate (66-96%), anemie (33-85%), diaree (15-29%) și tromboembolie (11-24%). Erupția caracteristică apare de obicei ca un eritem inelar în zone intertriginoase și periorificial, mai ales în zona inghinală sau fesieră. Ulterior, devine proeminentt și se formează bule; în cazul în care bulele se rup, se formează zone de eroziune. Leziunile pot crește și descrește. Dezvoltarea unei erupții cutanate similare la pacienții care primesc terapie cu glucagon sugerează că erupția este un efect direct al hiperglucagonemiei. O caracteristică de laborator este hipoaminoacidemia, care apare la 26-100% dintre pacienți.

Glucagonoamele sunt tumori în general mari la momentul diagnosticării (5-10 cm). 50-80% apar în coada pancreasului. 50 până la 82% au metastazat la prezentare, de obicei, în ficat. Glucagonoamele sunt rareori extrapancreatice și, de obicei, apar individual.

Diagnostic

Diagnosticul este confirmat prin demonstrarea unui nivel plasmatic crescut de glucagon. Caracteristic, valorile plasmatice de glucagon depășesc 1000 pg/mL (normal < 150 pg/mL) la 90%; 7% au între 500 și 1000 pg/mL, iar 3% au < 500 pg/mL. O tendință spre niveluri mai scăzute la diagnostic a fost observată în ultimul deceniu. Un nivel de glucagon plasmatic > 1000 pg/ml este considerat diagnostic pentru glucagonom. Alte boli care determină un nivel plasmatic crescut de glucagon includ insuficiența renală, pancreatita acută, hipercorticismul, insuficiența hepatică, stresul sever și postul prelungit sau hiperglucagonemia familială, precum și tratamentul cu danazol. Cu excepția cirozei, aceste tulburări nu cresc glucagonul plasmatic > 500 pg/mL.

Eritemul migrator necrolitic nu este patognomonic pentru glucagonom și apare în tulburările mieloproliferative, hepatita B, malnutriție, sindromul intestinului scurt, boala inflamatorie a intestinului și tulburări de malabsorbție.

TRATAMENT **Glucagonoamele**

La 50-80% dintre pacienți sunt prezente metastaze hepatice astfel că rezecția chirurgicală curativă nu este posibilă. Micșorarea chirurgicală la pacienții cu boală avansată sau alte tratamente antitumorale pot fi benefice (discutate mai târziu). Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune, cum ar fi octreotid și lanreotid, ameliorează erupție cutanată la 75% dintre pacienți și pot îmbunătăți pierderea în greutate, durerea și diareea, dar de obicei nu îmbunătățesc intoleranța la glucoză.

SINDROMUL DE SOMATOSTATINOM

Sindromul de somatostatinom este cauzat de o NET care secretă cantități excesive de somatostatină, provocând

un sindrom distinct caracterizat prin diabet zaharat, boala vezicii biliare, diaree și steatoree. Nu se face nicio distincție generală în literatura de specialitate între o tumoră care are imunoreactivitate asemănătoare somatostatinei (somatostatinom) și care produce (11-45%) sau nu (55-90%) un sindrom clinic (sindromul de somatostatinom) prin secreția de somatostatină. Într-un studiu a 173 de cazuri de somatostatinoame, doar 11% au fost asociate cu sindromul de somatostatinom. Vârsta medie de apariție este 51 de ani. Somatostatinoamele apar în primul rând în pancreas și intestinul subțire, frecvența simptomelor și apariția sindromului de somatostatinom fiind diferite la fiecare dintre ele. Fiecare dintre simptomele obișnuite este mai frecvent la somatostatinoamele pancreatice decât la cele intestinale: diabetul zaharat (95% vs. 21%), boala vezicii biliare (94%vs. 43%), diareea (92% vs. 38%), steatoreea (83% vs.12%), hipoclorhidria (86% vs. 12%) și pierderea în greutate (90% vs. 69%). Sindromul de somatostatinom apare în 30-90% la pancreas și 0-5% la intestinul subțire. În serii diferite, 43% din NET duodenale conțin somatostatină; totuși, sindromul de somatostatinom este rar prezent (< 2%).Somatostatinoamele apar în pancreas în 56-74% dintre cazuri, localizarea principală fiind capul pancreatic. Tumorile sunt de obicei solitare (90%) și mari (dimensiune medie – 4,5 cm). Metastazele hepatice sunt comune, fiind prezente la 69-84% dintre pacienți. Somatostatinoamele sunt rare la pacienții cu MEN 1, care apar la doar 0,65%.

Somatostatina este un tetradecapeptid distribuit pe scară largă în SNC și tractul gastrointestinal, unde funcționează ca neurotransmițător sau are acțiune paracrină și autocrină. Este un inhibitor puternic al multor procese, inclusiv eliberarea a aproape tuturor hormonilor, a secreției acide, a secreției intestinale și pancreatice și a absorbției intestinale. Cele mai multe dintre manifestările clinice sunt direct legate de aceste acțiuni inhibitoare.

Diagnostic

În cele mai multe cazuri somatostatinoamele au fost descoperite accidental fie la momentul colecistectomiei, fie în timpul endoscopiei. Prezența corpilor psammoma într-o tumoră duodenală ar trebui, în mod special, să ridice suspiciuni. Tumorile duodenale care conțin somatostatină sunt din ce în ce mai mult asociate cu boala von Recklinghausen. Majoritatea acestor tumori (> 98%) nu provoacă sindromul de somatostatinom. Diagnosticul sindromului de somatostatinom necesită demonstrarea unui nivel crescut de somatostatină plasmatică.

TRATAMENT Somatostatinoamele

Tumorile pancreatice sunt frecvent (70-92%) metastatice la prezentare, în timp ce 30-69% dintre somatostatinoamele intestinului subțire au metastaze. Chirurgia este tratamentul de elecție pentru cei fără metastaze hepatice extinse. Simptomele la pacienții cu sindrom de somatostatinom sunt de asemenea ameliorate prin tratament cu octreotid.

VIPOAMELE

VIPoamele sunt tumori ale sistemului endocrin care secretă cantități excesive de peptid intestinal vasoactiv, determinând un sindrom distinct caracterizat prin diaree în cantități mari, hipopotasemie și deshidratare. Acest sindrom este, de asemenea, numit și sindromul Verner-Morrison, holeră pancreatică sau sindromul WDHA (diaree apoasă, hipopotasemie și aclorhidrie). Vârsta medie a pacienților cu acest sindrom este 49 de ani; cu toate acestea, poate apărea la copii, fiind de obicei cauzat de un ganglioneurinom sau ganglioneuroblastom.

Principalele simptome sunt diareea cu volum mare (100%), suficient de severă pentru a provoca hipokaliemie (80-100%), deshidratare (83%), hipoclorhidrie (54-76%) și flushing (20%). Diareea este în esență secretorie, persistentă în timpul postului, fiind aproape întotdeauna > 1 L/zi și la 70% dintre pacienți este > 3 L/zi. Într-o serie de studii, diareea a fost inițial intermitentă la jumătate dintre pacienți. Majoritatea pacienților nu au steatoree asociată (16%), iar creșterea volumului scaunului este determinată de creșterea excreției de sodiu și potasiu, care, împreună cu anionii, constituie osmolalitatea scaunului. Pacienții prezintă frecvent hiperglicemie (25-50%) și hipercalcemie (25-50%).

VIP, un neurotransmițător important, este un peptid cu 28 de aminoacizi, ubicuitar prezent în tractul gastrointestinal și SNC. Acțiunile sale cunoscute includ stimularea secreției de clor din intestinul subțire, precum și efectele asupra contractilității mușchiului neted, inhibarea secreției de acid și efectele vasodilatatoare, care explică cele mai multe caracteristici ale sindromului clinic.

Dintre VIPoame, 80-90% sunt localizate pancreatic, restul fiind feocromocitoame secretoare de VIP, tumori carcinoide intestinale și rareori ganglioneurinoame. Aceste tumori sunt de obicei solitare, 50-75% sunt localizate în coada pancreasului, iar 37-68% au metastaze hepatice la diagnostic. La copii < 10 ani, sindromul este cauzat de obicei de ganglioneurinom sau ganglioblastom și este mai rar malign (10%).

Diagnostic

Diagnosticul necesită demonstrarea unui nivel ridicat plasmatic de VIP și prezența diareii cu volum mare. Un volum al scaunului < 700 mL/zi exclude diagnosticul de Vipom. În cazul în care pacientul ține post, o serie de boli ce provoacă diaree marcată pot fi excluse. Alte boli care pot produce o diaree secretorie cu un volum mare includ gastrinoamele, abuzul cronic de laxative, sindromul carcinoid, mastocitoza sistemică, rareori cancerul tiroidian medular, diareea diabetică, sprue și SIDA. Dintre aceste afecțiuni, doar

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

VIPoamele determină o creștere marcată plasmatică de VIP. Utilizarea clandestină cronică de laxative/diuretice poate fi deosebit de dificil de detectat clinic. Astfel, la un pacient cu diaree cronică inexplicabilă, ar trebui efectuate teste screening pentru laxative; ele vor detecta mulți consumatori abuzivi de laxative, dar nu pe toți.

TRATAMENT **Peptidoamele intestinale vasoactive**

Cel mai important tratament inițial la acești pacienți este de a corecta deshidratarea, hipokaliemia și pierderile electrolitice prin înlocuirea cu fluide și electroliți. Acești pacienți pot necesita 5 L/zi de fluid și > 350 mEq/zi de potasiu. Deoarece 37-68% dintre adulții cu VIPoame au metastaze în ficat la prezentare, un număr semnificativ de pacienți nu pot fi vindecați chirurgical. La acești pacienți, analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune, cum ar fi octreotidul și lanreotidul, sunt medicamentele de elecție.

Octreotidul/lanreotidul vor controla diareea pe termen scurt și lung în 75-100% dintre cazuri. La pacienții care nu răspund, combinația glucocorticoizi plus octreotid/lanreotid s-a dovedit a fi de ajutor la un număr mic dintre ei. Alte medicamente raportate a fi utile la un număr mic de pacienți includ prednisonul (60-100 mg/zi), clonidina, indometacinul, fenotiazinele, loperamida, lidamidina, litiul, propranololul și metoclopramidul. Tratamentul bolii avansate cu embolizare, chimioembolizare, chimioterapie, radioterapie, ablație prin radiofrecvență și radioterapia peptid-receptor poate fi de ajutor (vezi în continuare).

TUMORILE ENDOCRINE PANCREATICE NEFUNCȚIONALE (NF-PET)

NF-PET sunt tumori endocrine care provin din pancreas și nu secretă produși sau produșii lor nu determină un sindrom clinic specific. Simptomele sunt cauzate în totalitate de tumoră. NF-PET secretă chromogranina A (90-100%), chromogranina B (90-100%), PP (58%), α-HCG (gonadotropina corionică umană) (40%) și β-HCG (20%). Deoarece simptomele sunt cauzate de masa tumorală, pacienții cu NF-PET se prezintă de obicei târziu în cursul bolii cu tumori invazive și metastaze hepatice (64-92%), iar tumorile sunt de obicei mari (72% > 5 cm). NF-PET sunt de obicei solitare, cu excepția pacienților cu MEN 1, caz în care acestea sunt multiple. Ele apar în principal în capul pancreatic. Deși aceste tumori nu produc un sindrom funcțional, studiile imunocitochimice arată că sintetizează numeroase peptide și nu pot fi diferențiate de tumorile funcționale cu ajutorul imunocitochimiei. În MEN 1, 80-100% dintre pacienți au NF-PET microscopice, dar ele devin mai mari sau simptomatice în doar o minoritate (0-13%) dintre cazuri. În VHL, 12-17% dezvoltă NF-PET, iar în 4% sunt ≥ 3 cm în diametru.

Cele mai frecvente simptome sunt durerile abdominale (30-80%), icterul (20-35%) și pierderea în greutate, oboseala sau hemoragia; 10-30% se găsesc întâmplător. Timpul mediu de la debutul simptomelor la diagnostic este de 5 ani.

Diagnostic

Diagnosticul este stabilit prin confirmare histologică la un pacient fie fără simptome clinice, fie cu niveluri plasmatice hormonale crescute ale unuia dintre sindroamelor stabilite. Principala dificultate în diagnostic este de a distinge un NF-PET de o tumoră pancreatică nonendocrină, care este mai frecventă. Chiar dacă nivelurile de chromogranină A sunt crescute la aproape fiecare pacient, acest lucru nu este specific pentru această boală, deoarece poate fi găsit în PET-funcționale, tumori carcinoide și alte tulburări neuroendocrine. Polipeptidul pancreatic plasmatic este crescut la 22-71% dintre pacienți și ar trebui să sugereze puternic diagnosticul la un pacient cu o formațiune pancreatică, deoarece este de obicei normal la pacienții cu adenocarcinoame pancreatice. PP plasmatic crescut nu este diagnostic pentru această tumoră, deoarece este crescut într-o serie de alte afecțiuni cum ar fi insuficiența renală cronică, vârsta înaintată, afecțiuni inflamatorii și diabet. O scanare a receptorului somatostatinei pozitiv la un pacient cu o formațiune pancreatică ar trebui să sugereze mai degrabă prezența PET/NF-PET decât o tumoră nonendocrină.

TRATAMENT **Tratamentele pancreatice endocrine nefuncționale**

Supraviețuirea globală la pacienții cu NF-PET sporadic este 30-63% la 5 ani, cu o supraviețuire medie de 6 ani. Din păcate, rezecția chirurgicală curativă poate fi luată în considerare numai la o minoritate dintre acești pacienți, deoarece 64-92% se prezintă cu boală metastatică. Tratamentul trebuie să fie îndreptat împotriva tumorii, utilizându-se diferitele modalități discutate ulterior pentru boala în faza avansată. Tratamentul NF-PET, fie la pacienții cu MEN 1, fie la pacienții cu VHL, este controversat. Cei mai mulți recomandă rezecția chirurgicală pentru orice tumoră > 2-3 cm în diametru; cu toate acestea, nu s-a ajuns la un consens cu privire la NF-PET mai mici, cei mai mulți specialiști recomandând supravegherea atentă a acestor pacienți.

GRFOAMELE

GRFoamele sunt tumori ale sistemului endocrin care secretă cantități excesive de hormon eliberator al factorului de creștere (GRF) ce determină acromegalie. GRF este un peptid de 44 aminoacizi, iar 25-44% dintre PET-uri au imunoreactivitate la GRF, deși este mai puțin frecvent secretat. GRFoamele sunt tumori pulmonare în 47-54% dintre cazuri, PET în 29-30% și tumori carcinoide ale intestinului

subțire în 8-10%; până la 12% apar în alte zone. Pacienții au o vârstă medie de 38 de ani, iar simptomele sunt de obicei cauzate fie de acromegalie, fie de tumoră în sine. Acromegalia cauzată de GRFoame este imposibil de distins de acromegalia clasică. Tumorile pancreatice sunt de obicei mari (> 6 cm) și metastazele hepatice sunt prezente în 39% dintre cazuri. Acestea ar trebui să fie suspectate la orice pacient cu acromegalie și o tumoră abdominală, la un pacient cu MEN 1 cu acromegalie sau la un pacient fără adenom hipofizar cu acromegalie sau care asociază hiperprolactinemie, care apare la 70% din GRFoame. GRFoamele sunt o cauză mai puțin frecventă de acromegalie. GRFoamele apar la < 1% dintre pacienții cu MEN 1. Diagnosticul este stabilit prin efectuarea de teste plasmatice pentru GRF și hormonul de creștere. Majoritatea GRFoamelor au un nivel de GRF plasmatic > 300 pg/mL (normal < 5 pg/mL la bărbați, < 10 pg/mL la femei). Pacienții cu GRFoame au, de asemenea, concentrații plasmatice crescute ale factorului de creștere de tip I insulin-like (IGF-I), niveluri similare cu cele din acromegalia clasică. Chirurgia este tratamentul de elecție în cazul în care metastazele difuze nu sunt prezente. Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune precum octreotid și lanreotid sunt agenții de elecție, 75-100% dintre pacienți răspunzând la tratament.

ALTE SINDROAME TUMORALE ENDOCRINE PANCREATICE RARE

Sindromul Cushing (ACTHomul) dat de o PET apare la 4-16% dintre cazurile de sindrom Cushing ectopic. El apare la 5% dintre cazurile de gastrinoame sporadice, aproape invariabil la pacienții cu metastaze hepatice, fiind un factor de prognostic independent rezervat. Hipercalcemia paraneoplazică din cauza PET, care eliberează peptidul legat de hormonul paratiroidian (PTHrP), un material asemănător PTH sau un factor necunoscut, este rar raportată. Tumorile sunt de obicei mari, fiind prezente și metastazele hepatice. Cele mai multe (88%) par a fi cauzate de eliberarea de PTHrP. Ocazional, tumorile PET pot provoca sindrom carcinoid. Tumorile PET care secretă calcitonină au fost propuse ca sindrom clinic specific. O jumătate dintre pacienți au diaree care dispare odată cu rezecția tumorii. Supoziția că acest lucru ar putea fi un sindrom discret este susținută de descoperirea că 25-42% dintre pacienții cu cancer tiroidian medular cu hipercalcitonemie dezvoltă diaree, probabil secundară unei tulburări de motilitate. Acest lucru este clasificat în Tabelul 52-2 ca o posibilă tulburare specifică pentru că au fost descrise atât de puține cazuri. În mod similar clasificat, cu doar câteva cazuri descrise, sunt PET producătoare de renină la un pacient care se prezintă cu hipertensiune arterială, PET care secretă hormonul luteinizant, ce determină masculinizarea sau scăderea libidoului, PET care secretă eritropoietină rezultând policitemie și PET care secretă factor de creștere II insulin-like ce detremină hipoglicemie (Tabelul 52-2). Ghrelina este un peptid de 28 de aminoacizi, cu un număr de funcții metabolice. Chiar dacă este detectabilă imunohistochimic în cele mai multe PET, niciun sindrom specific nu este asociat cu eliberarea de ghrelină de către PET.

LOCALIZAREA TUMORALĂ

Localizarea tumorii primare și cunoștințele despre amploarea bolii sunt esențiale pentru un tratament corespunzător al tuturor tumorilor carcinoide și PET. Fără teste de localizare adecvate nu este posibil să se determine dacă pacientul este candidat pentru rezecția curativă sau chirurgia citoreductivă sau dacă necesită tratament antitumoral sau pentru a prezice corect prognosticul pacientului.

Numeroase metode de localizare tumorală sunt folosite în ambele tipuri de NET, inclusiv studii imagistice convenționale (scanarea computerizată tomografică, imagistica prin rezonanță magnetică, ecografia transabdominală, angiografia selectivă), scintigrafia receptorului somatostatinei (SRS) și scanarea tomografică cu emisie de pozitroni. În PET, ultrasonografia endoscopică (EUS) și localizarea funcțională prin măsurarea gradientelor hormonale venoase sunt, de asemenea, raportate a fi utile. Tumorile carcinoide bronșice sunt de obicei detectate prin radiografie toracilacă standard și evaluate de CT. Tumorile carcinoide rectale, duodenale, colonice și gastrice sunt de obicei detectate de endoscopia GI.

PET, precum și tumorile carcinoide, exprimă frecvent receptori cu afinitate înaltă pentru somatostatină atât în tumorile primare, cât și în metastazele acestora. Dintre cele cinci tipuri de receptori de somatostatină (sst1-5), octreotidul marcat radioactiv se leagă cu afinitate mare pentru sst2 și sst5, are o afinitate mai scăzută pentru sst3 și foarte scăzută pentru sst1 și sst4. Între 90 și 100% dintre tumorile carcinoide și PET posedă sst2, și multe au și celelalte patru subtipuri de sst. Interacțiunea cu acești receptori poate fi folosită pentru a localiza NET, prin utilizarea octreotidului (^{111}In-DTPA-D-Phe^1) și scanarea cu radionuclid (SRS), precum și pentru tratamentul stării de hormon în exces cu octreotid sau lanreotid, așa cum s-a discutat mai devreme. Datorită sensibilității și capacității de a localiza tumora din tot corpul, SRS este modalitatea imagistică inițială de elecție pentru localizarea atât a NET primare, cât și a metastazelor. SRS localizează tumori la 73-89% dintre pacienții cu tumori carcinoide și la 56-100% din pacienții cu PET, cu excepția insulinoamelor. Insulinoamele sunt de obicei mici și au densități mici de receptori sst, SRS fiind pozitiv la doar 12-50% dintre pacienții cu insulinoame. **Figura 52-3** prezintă un exemplu de creștere a sensibilității SRS la un pacient cu o tumoră carcinoidă. Scanarea CT a arătat o singură metastază hepatică, în timp ce SRS a demonstrat trei metastaze în ficat, în multiple locații. Pot apărea răspunsuri ocazionale fals-pozitive cu SRS (12% într-un studiu), deoarece numeroase alte țesuturi normale precum și boli pot avea densități mari ale receptorilor sst, inclusiv

Scanned with OKEN Scanner

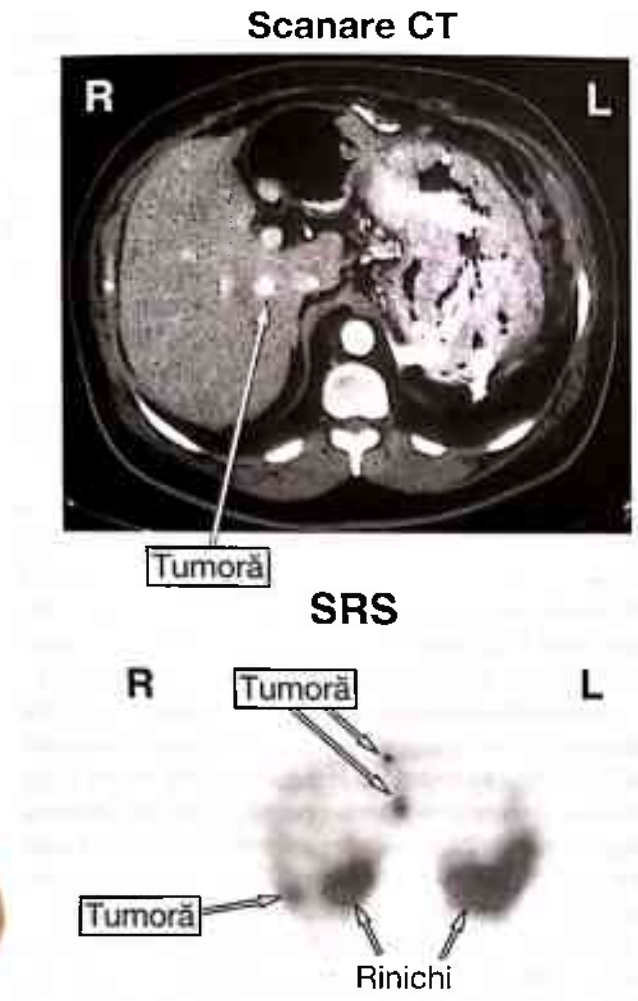


FIGURA 52-3
Abilitatea scanării CT (sus) sau a scintigrafiei receptorului somatostatinei (SRS) (jos), pentru a localiza metastazele carcinoide în ficat.

granuloamele (sarcoidoza, tuberculoza etc.), bolile tiroidiene (gușă, tiroidită) și limfocite activate (limfoame, plăgi infectate). Pentru PET din pancreas, EUS este extrem de sensibil, localizând 77-100% dintre insulinoame, care apar aproape exclusiv în pancreas. Ecografia endoscopică este mai puțin sensibilă pentru tumorile extrapancreatice. Este tot mai mult utilizată la pacienții cu MEN 1 și într-o măsură mai mică VHL pentru a detecta PET mici, neobservate de alte metode, sau pentru evaluări ale PET seriate pentru a determina schimbările de dimensiune sau o creștere rapidă, la pacienții la care chirurgia este amânată. EUS cu evaluarea citologică este de asemenea utilizată frecvent pentru a distinge un NF-PET de un adenocarcinom pancreatic sau de altă tumoră pancreatică nonendocrină.

Insulinoamele exprimă în exces receptorii pentru GLP-1; un analog radiomarcat GLP-1 poate detecta insulinoamele oculte nelocalizate de alte modalități imagistice. Localizarea funcțională prin măsurarea gradienților hormonali este acum mai puțin frecvent utilizată în cazul gastrinoamelor (după injecții intraarteriale cu secretină), dar este încă frecvent utilizată la pacienții cu insulinom la care alte studii imagistice sunt negative (evaluarea concentrațiilor insulinei din vena hepatică după injecțiile de calciu intraarteriale). Testul cu calciu intraarterial poate permite, de asemenea, diferențierea cauzei de hipoglicemie și indică dacă este dată de un insulinom sau de nesidioblastoză. Aceasta din urmă devine tot mai importantă, deoarece a crescut ca frecvență hipoglicemia după o intervenție chirurgicală de bypass gastric pentru obezitate, în primul rând din cauza nesidioblastozei, deși poate fi uneori determinată de un insulinom.

Dacă metastazele hepatice sunt identificate prin SRS, pentru a planifica un tratament adecvat, se recomandă fie un CT, fie un RMN, pentru a evalua dimensiunea și localizarea exactă a metastazelor, deoarece SRS nu furnizează informații cu privire la mărimea tumorii. Localizarea funcțională prin măsurarea gradienților hormonali, după injecții intraarteriale cu calciu din insulinoame (insulină), sau ai gradienților ai gastrinei, după injecții cu secretină într-un gastrinom, este o metodă sensibilă, fiind pozitivă la 80-100% dintre pacienți. Totuși, această metodă oferă doar localizare regională și, prin urmare, este rezervată pentru cazurile în care celelalte modalități imagistice sunt negative.

Două metode imagistice noi (tomografia cu emisie de pozitron și utilizarea scanerelor hibride, cum ar fi CT și SRS) pot avea sensibilitate crescută. Scanarea tomografică cu emisie de pozitron cu ^{18}F-fluor-DOPA la pacienții cu tumori carcinoide, cu ^{11}C-5-HTP sau analogi de somatostatină marcați cu ^{68}gallium la pacienții cu PET sau tumori carcinoide are o sensibilitate mai mare decât testele imagistice convenționale sau SRS și, probabil, vor fi utilizate tot mai mult în viitor. Scanarea tomografică cu emisie de pozitron pentru GI NET nu este aprobată în prezent în SUA.

TRATAMENT Boala avansată (boala metastatică difuză)

Singurul cel mai important factor de prognostic pentru supraviețuire este prezența metastazelor hepatice (**Fig. 52-4**). La pacienții cu tumori carcinoide ale tubului digestiv anterior fără metastaze hepatice, supraviețuirea la 5 ani într-un studiu a fost de 95%, iar cu metastaze la distanță, a fost de 20% (Fig. 52-4, jos). În gastrinoame, supraviețuirea la 5 ani fără metastaze hepatice este de 98%, cu metastaze limitate într-un lob hepatic, este 78% și cu metastaze difuze, 16% (Fig. 52-4, sus). Într-un studiu extins la care au participat 156 de pacienți (67 PET, restul tumori carcinoide), rata generală de supraviețuire la 5 ani a fost de 77%, 96%, fără metastaze hepatice, 73% cu metastaze hepatice și 50% cu boală la distanță. De aceea, tratamentul pentru boala metastatică avansată este o provocare importantă. Un număr de modalități diferite sunt raportate a fi eficiente, incluzând chirurgia

Scanned with OKEN Scanner

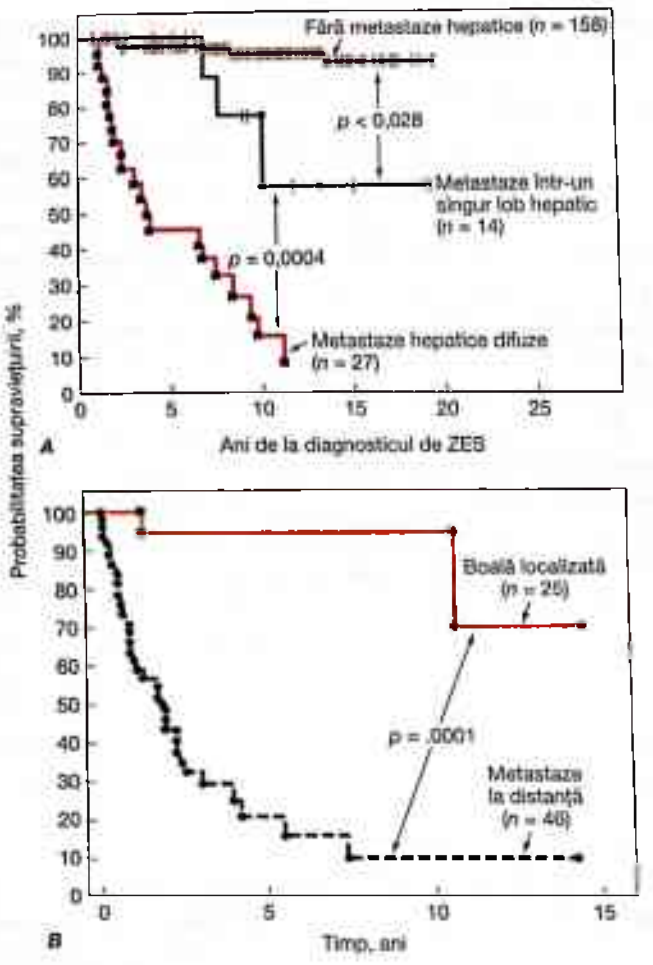


FIGURA 52-4

Efectul prezenței și extinderii metastazelor hepatice asupra supraviețuirii la pacienții cu gastrinoame **(A)** sau tumori carcinoide **(B)**. ZES, sindromul Zollinger-Ellison. (Imaginea de sus este realizată pe baza datelor de la 199 de pacienți cu gastrinoame, modificat de la F. Yu et al: *J Clin Oncol* 17: 615, 1999. Imaginea de jos este extrasă din datele a 71 de pacienți cu tumori carcinoide ale tubului digestiv anterior din E.W. McDermott et al: *Br J Surg* 81: 1007, 1994.)

citoreductivă [ablația chirurgicală sau prin radiofrecvență (RFA)], tratamentul cu chimioterapice, analogi de somatostatină, interferon α, embolizarea hepatică singură sau chimioembolizare), radioterapia cu microsfere radiomarcate, terapia cu peptid radioreceptor și transplantul de ficat.

TRATAMENTE SPECIFICE ANTITUMORALE

Din păcate, chirurgia citoreductivă este posibilă doar la 9-22% dintre pacienții care prezintă metastaze hepatice limitate. Deși studiile randomizate nu au demonstrat că prelungește viața, rezultatele de la un număr de studii sugerează că, probabil, crește rata de supraviețuire; de aceea, se recomandă, dacă este posibil. Ablația termică prin radiofrecvență poate fi aplicată la metastazele hepatice GI NET dacă sunt limitate ca număr (de obicei < 5), dimensiuni (de obicei, < 3,5 cm în diametru). Ratele de răspuns sunt > 80%, rata de morbiditate este scăzută, iar această procedură poate fi deosebit de utilă la pacienții cu PET funcționale care sunt dificil de controlat medical.

Chimioterapia pentru tumorile carcinoide metastatice a fost în general dezamăgitoare, cu rate de răspuns de 0-40% cu diferite combinații de două sau trei medicamente. Chimioterapia pentru PET a avut succes mai mare, cu scăderea tumorii raportată la 30-70% dintre pacienți. Actualul regim de electie este streptozotocină și doxorubicină. În PET slab diferențiată, chimioterapia cu cisplatină, etoposid sau derivați ai acestora este tratamentul recomandat, cu rate de răspuns de 40-70%; totuși, răspunsurile sunt în general de scurtă durată. Unele combinații noi de chimioterapice sunt promițătoare la un număr mic de pacienți, inclusiv temozolomida (TMZ) singură, în special în PET, care au frecvent deficiență de O^6-metilguanină ADN metiltransferază, care crește sensibilitatea TMZ (rată de răspuns 34%) și TMZ plus capecitabina (rata de răspuns 59-71%, studii retrospective).

Analogii de somatostatină cu durată lungă de acțiune, precum octreotidul, lanreotidul și interferonul α, rareori reduc mărimea tumorii (de exemplu, 0-17%); totuși, aceste medicamente au efecte tumoristatice, oprind creșterea suplimentară la 26-95% dintre pacienții cu NET. Un studiu randomizat, dublu-orb la pacienții cu tumori carcinoide ale tubului digestiv mijlociu cu metastaze a demonstrat o prelungire marcată a timpului de progresie (14,3 vs. 6 luni, p = .000072) din utilizarea octreotid-LAR. Această îmbunătățire a fost observată la pacienții cu afectare hepatică limitată. Nu s-a demonstrat dacă această modificare va duce la extinderea supraviețuirii. Analogii de somatostatină pot induce apoptoza în tumorile carcinoide și interferonul α poate reduce expresia proteinei Bcl-2, care contribuie probabil la efectele antiproliferative.

Embolizarea hepatică și chimioembolizarea (cu dacarbazină, cisplatină, doxorubicină, 5-fluorouracil sau streptozotocină) se pare că reduc volumul tumoral și ajută la controlul simptomelor determinate de stările de exces hormonal. Aceste modalități sunt rezervate în general pentru terapia orientată spre ficat în cazurile în care tratamentul cu analogi de somatostatină, interferon (tumori carcinoide) sau chimioterapia (PET) eșuează. Embolizarea, atunci când este combinată cu tratamentul cu octreotid și interferon α, reduce semnificativ progresia tumorii (p = .008), comparativ cu tratamentul cu embolizare și octreotid în monoterapie la pacienții cu tumori carcinoide avansate de intestin subțire.

Radioterapia cu analogi de somatostatină radiomarcați, care sunt internalizați de către tumori, este investigată. Trei radionuclizi diferiți sunt utilizați. Dozele mari de [^{111}InDTPADPhe^1] octreotid, care emit raze gama, conversie internă și electroni Auger, yttrium-90, care emite particule β cu energii înalte cuplate cu un grup de

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

chelare DOTA la octreotid sau octreotat, și analogi ^{177}lutetium cuplați, care emit ambele, sunt toate în studii clinice. Compușii marcați cu ^{111}Indium, ^{90}yttrium și ^{177}lutetium determină stabilizarea tumorii la 41-81%, 44-88% și, respectiv, 23-40%, și o scădere a dimensiunii tumorii de 8-30%, 6-37%, și, respectiv, 38% , la pacienții cu NET metastatice avansate. Utilizarea analogilor marcați cu ^{177}Lu pentru tratarea pacienților cu 504 NET maligne a produs o reducere a dimensiunii tumorii cu > 50% la 30% dintre pacienți (2% complet) și stabilizarea tumorii la 51%. Un efect asupra supraviețuirii nu a fost încă stabilit. Aceste rezultate sugerează că această terapie nouă poate fi de ajutor, mai ales la pacienții cu boală metastatică extinsă.

Radioterapia internă selectivă (SIRT) folosind ^{90}yttrium sau microsfere de rășină este evaluată la pacienții cu metastaze hepatice NET inoperabile. Tratamentul necesită evaluare atentă pentru manevrele vasculare înainte de tratament și, în general, este rezervat pentru pacienții fără boală metastatică extrahepatică și cu rezervă hepatică adecvată. ^{90}Y-microsferele sunt introduse în ficat prin injectare intraarterială prin catetere plasate percutanat. În patru studii care implică NET metastatice, rata de răspuns a variat între 50 și 61% (parțială sau completă), stabilizarea tumorii s-a produs la 22-41%, iar supraviețuirea globală a variat între 25 și 70 de luni. În cel mai mare studiu (148 de pacienți), insuficiența hepatică indusă de radiații nu a avut loc și cel mai frecvent efect secundar a fost oboseala (6,5%).

Utilizarea transplantului hepatic a fost abandonată pentru tratamentul majorității tumorilor metastatice hepatice. Cu toate acestea, pentru NET metastatice, este încă luată în considerare. Într-un studiu cu 103 cazuri de NET maligne (48 PET, 43 tumori carcinoide), ratele de supraviețuire la 2 și 5 ani au fost de 60% și, respectiv, 47%. Cu toate acestea, supraviețuirea fără recădere a fost scăzută (< 24%). Pentru pacienții mai tineri cu NET metastatice limitate la ficat, transplantul de ficat poate fi justificat.

Abordări noi arată unele promisiuni în tratarea NET GI avansate. Acestea includ utilizarea de inhibitori ai factorului de creștere sau inhibitori ai receptorilor (folosind inhibitori ai tirozin kinazei, anticorpi monoclonali), inhibitori de semnalizare mTOR (everolimus, temsirolimus), inhibitori ai angiogenezei și VEGF sau receptorul factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR), inhibitorii tirozin kinasei. Unele dintre aceste medicamente, în special sunitinib (inhibitor de tirozin kinazei), diferiți inhibitori de mTOR și bevacizumub (anticorp monoclonal împotriva VEGF), prezintă o activitate impresionantă. Se pot obține rezultate adiționale utilizând combinații selectate de agenți.

SECȚIUNEA A X-A

NUTRIȚIA

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 53

NECESITĂȚILE NUTRIȚIONALE ȘI EVALUAREA ALIMENTAȚIEI

Johanna Dwyer

Nutrimentele sunt substanțe sintetizate în cantități insuficiente în organism și, prin urmare, trebuie să fie furnizate prin dietă. Necesitățile nutritive pentru grupurile de persoane sănătoase au fost determinate experimental. Pentru o stare bună de sănătate avem nevoie de nutrimente care să furnizeze energie (proteine, grăsimi și carbohidrați), vitamine, minerale și apă. Necesitățile umane pentru nutrimentele organice includ 9 aminoacizi esențiali, câțiva acizi grași, glucoză, 4 vitamine liposolubile, 10 vitamine hidrosolubile, fibre dietetice și colină. Mai multe substanțe anorganice, incluzând 4 minerale, 7 oligominerale, 3 electroliți, precum și oligoelementele, trebuie, de asemenea, furnizate de dietă.

Cantitățile necesare de substanțe nutritive esențiale diferă în funcție de vârstă și de starea fiziologică. Substanțele nutritive esențiale nu sunt necesare în dietă, dar trebuie suplimentate la persoanele care nu le sintetizează în cantități adecvate, precum la cele cu defecte genetice, afecțiuni cu implicații nutriționale și sugari imatur dezvoltați. Mulți alți compuși organici și anorganici prezenți în alimente au efecte asupra sănătății. De exemplu, plumbul și reziduurile de pesticide pot avea efecte toxice.

NECESITĂȚI NUTRIȚIONALE ESENȚIALE

ENERGIA

Pentru ca greutatea să rămână stabilă, aportul de energie trebuie să corespundă cu energia consumată. Componentele principale ale producției de energie sunt consumul de energie în repaus (REE) și activitatea fizică; surse minore includ cheltuielile de energie pentru metabolizarea alimentelor (efectul termic al produselor alimentare sau acțiunea dinamică specifică) și termogeneza frisoanelor (de exemplu, termogeneza indusă de frig). Aportul mediu de energie este de aproximativ 2 600 kcal/zi pentru bărbații americani și aproximativ 1900 kcal/zi pentru femeile americane, deși aceste estimări variază în funcție de mărimea corpului și nivelul de activitate. Formule pentru estimarea REE sunt utile pentru evaluarea nevoilor de energie ale unui individ a cărui greutate este stabilă. Astfel, pentru bărbați, REE = 900 +10*m*, și pentru femei, REE =700 +7*m*, unde *m* este masa în kilograme. REE calculat este apoi ajustat pentru nivelul de activitate fizică prin înmulțirea cu 1,2 pentru sedentari, 1,4 pentru moderat activi sau cu 1,8 pentru persoanele foarte active. Cifra finală oferă o estimare a nevoilor calorice totale într-o stare de echilibru energetic. Pentru discuții suplimentare despre echilibrul energetic în sănătate și boală, vezi Cap. 55.

PROTEINELE

Proteinele din dietă constau din aminoacizi esențiali și neesențiali, care sunt necesari pentru sinteza proteinelor. Cei nouă aminoacizi esențiali sunt histidina, izoleucina, leucina, lizina, metionina/cistina, fenilalanina/tirozina, treonina, triptofanul și valina. Anumiți aminoacizi, cum ar fi alanina, pot fi de asemenea utilizați pentru energie și gluconeogeneză. Când aportul de energie este insuficient, aportul de proteine trebuie mărit, pentru că aminoacizii ingerați sunt redirecționați către căile de sinteză a glucozei și oxidare. În deprivarea extremă de energie apare malnutriția protein-calorică (Cap. 55).

Pentru adulți, doza dietetică recomandată (RDA) pentru proteine este de aproximativ 0,6 g/kg corp/zi, presupunând că nevoile energetice sunt îndeplinite și că proteinele sunt de valoare biologică relativ mare. Recomandările curente pentru o dietă sănătoasă cer ca cel puțin 10-14% din caloriile să provină din proteine. Cele mai multe diete americane oferă cel puțin aceste cantități. Valoarea biologică tinde să fie mai mare la proteinele animale, urmate de proteinele din leguminoase (fasole), cereale (orez, grâu, porumb) și rădăcinoase. Combinații de proteine vegetale, care se completează unele pe altele în valoare biologică, sau combinațiile de proteine animale și vegetale pot crește valoarea biologică și scad necesarul total de proteine.

Scanned with OKEN Scanner

Necesarul proteic crește în perioada de creștere, sarcină, alăptare și recuperare după leziuni sau malnutriție. Toleranța la proteinele din dietă este scăzută în insuficiența renală (cauzând uremie) și în insuficiența hepatică. Aportul normal de proteine poate precipita encefalopatia la pacienții cu ciroză hepatică.

GRĂSIMILE ȘI CARBOHIDRAȚII

Grăsimile sunt o sursă concentrată de energie și constituie, în medie, 34% din caloriile din diete în SUA. Cu toate acestea, pentru o sănătate optimă, aportul de grăsimi ar trebui să totalizeze nu mai mult de 30% din calorii. Grăsimile saturate și trans ar trebui limitate la < 10% din calorii, grăsimile polinesaturate la < 10% din calorii, cele mononesaturate reprezentând restul aportului de grăsimi. Cel puțin 45-55% din totalul caloriilor ar trebui să provină din carbohidrați. Creierul are nevoie de aproximativ 100 g/zi de glucoză pentru combustibil; alte țesuturi folosesc aproximativ 50 g/zi. Unele țesuturi (de exemplu, creierul și eritrocitele) se bazează pe glucoza furnizată fie exogen, fie prin proteoliză musculară. În timp, sunt posibile adaptări ale necesarului de carbohidrați în stările hipocalorice.

APA

Pentru adulți, 1-1,5 mL de apă per kcal de energie cheltuită este suficientă în condiții obișnuite pentru a permite variațiile normale în activitatea fizică, transpirație și încărcarea cu substanțe dizolvate a dietei. Pierderile de apă includ 5-10 mL/zi în fecale, 500-1 000 mL/zi prin evaporare sau expirație și, în funcție de sarcina renală, ≥ 1 000 mL/zi în urină. Dacă pierderile externe cresc, aportul trebuie să crească în mod corespunzător pentru a evita deshidratarea. Febra crește pierderile de apă cu aproximativ 200 mL/zi/grad C; pierderile diareice variază, dar pot ajunge la 5 L/zi în diareea severă. Transpirația excesivă și vărsăturile cresc, de asemenea, pierderile de apă. Când funcția renală este normală și aportul hidric este adecvat, rinichii pot adapta aportul crescut de apă excretând până la 18 L/zi de apă în exces. Cu toate acestea, pierderile urinare obligatorii pot compromite starea de hidratare, atunci când există aport inadecvat sau atunci când pierderile cresc în bolile sau lezarea renale.

Sugarii au un necesar crescut de apă, din cauza raportului mare de suprafață la volum, a capacității limitate a rinichiului imatur de a gestiona sarcina hidrică renală crescută, precum și a incapacității lor de a comunica senzația de sete. Necesarul de apă crește în sarcină la aproximativ 30 mL/zi. În timpul alăptării, producția de lapte crește necesarul de apă, astfel încât este nevoie de aproximativ 1 000 mL/zi de apă suplimentară, sau 1 ml pentru fiecare ml de lapte produs. O atenție specială trebuie acordată nevoilor de apă ale persoanelor în vârstă, la care apa totală din organism este redusă și senzația de sete scăzută, și sunt mai susceptibili de a lua medicamente cum ar fi diureticele.

ALTE ELEMENTE NUTRITIVE

Vezi Cap. 54 pentru descrieri detaliate ale vitaminelor și ale mineralelor.

APORTUL DIETETIC DE REFERINȚĂ ȘI RAȚIILE DIETETICE RECOMANDATE

Din fericire, viața omului și starea lui de bine pot fi menținute într-un interval destul de larg pentru majoritatea nutrimentelor. Cu toate acestea, capacitatea de adaptare nu este infinită, un aport prea mare sau prea mic de substanțe nutritive ar putea avea efecte adverse sau pot altera beneficiile pentru sănătate conferite de un alt nutriment. Prin urmare, recomandările de referință în ceea ce privește aportul de nutrimente au fost dezvoltate pentru a ghida practica clinică. Aceste estimări cantitative ale aportului de nutrimente sunt denumite general ca *aport dietetic de referință* (DRI). DRI înlocuiește *rația dietetică zilnică recomandată* (DZR), valorile sistemului de referință unic folosit în Statele Unite, până la începutul anilor 1990. DRI include *necesarul mediu estimat* (EAR) pentru nutrimente, precum și alte valori de referință utilizate în planificarea dietei pentru persoanele fizice: RDA, *aportul adecvat* (AI) și *nivelul superior* tolerabil (UL). DRI include, de asemenea, intervale acceptabile de distribuție pentru macronutrimente (AMDR) pentru proteine, grăsimi, și carbohidrați. DRI actuale pentru vitamine și elemente sunt prevăzute în **Tabelele 53-1** și respectiv **53-2**.

NECESITĂȚI MEDII ESTIMATE

Când manifestările floride ale clasicelor afecțiuni ale deficiențelor alimentare, precum rahitismul (deficiența de vitamină D și calciu), scorbutul (deficitul de vitamină C), xeroftalmia (deficit de vitamină A) și malnutriția protein-calorică sunt frecvente, nutrimentele respective au fost deduse din absența semnelor lor clinice. Mai târziu, modificările biochimice și altele s-au dovedit a fi evidente cu mult înainte ca deficitul clinic să devină aparent. Prin urmare, criteriile necesităților se bazează acum pe markeri biologici, atunci când aceștia sunt disponibili. Eforturile actuale se concentrează pe valoarea nutrimentului care reduce riscul de boli cronice degenerative. Se acordă prioritate testelor biochimice, fiziologice sau de comportament care reflectă schimbările timpurii în procesele de reglare, menținerea nutrimentelor depozitate în corp sau, dacă este disponibil, cantitatea unui nutriment care minimizează riscul de boli degenerative cronice.

EAR este cantitatea unui nutriment estimată a fi suficientă pentru jumătate dintre persoanele sănătoase de vârstă și sex specifice. Tipurile de probe și criterii utilizate la stabilirea cerințelor nutritive variază în funcție de nutriment, vârstă și grup fiziologic. EAR nu este o estimare eficientă

TABEL 53-1

APORTUL DIETETIC DE REFERINȚĂ: APORT RECOMANDAT – VITAMINE

GRUPA DE VÂRSTĂ	VITAMINE, µg/zi					TIAMINĂ mg/zi	RIBOFLAVINĂ mg/zi	NIACINĂ mg/zi[e]	VITAMINA B_6, mg/zi	FOLAȚI µg/zi[f]	VITAMINA B_{12}, µg/zi	ACID PANTOTENIC mg/zi	BIOTINĂ µg/zi	COLINĂ mg/d[g]
	A[a]	C	D[b,c]	E[d]	K									
Sugari														
0-6 luni	400	40	5	4	2,0	0,2	0,3	2	0,1	65	0,4	1,7	5	125
7-12 luni	500	50	5	5	2,5	0,3	0,4	4	0,3	80	0,5	1,8	6	150
Copii														
1-3 ani	300	15	5	6	30	0,5	0,5	6	0,5	150	0,9	2	8	200
4-8 ani	400	25	5	7	55	0,6	0,6	8	0,6	200	1,2	3	12	250
Bărbați														
9-13 ani	600	45	5	11	60	0,9	0,9	12	1,0	300	1,8	4	20	375
14-18 ani	900	75	5	15	75	1,2	1,3	16	1,3	400	2,4	5	25	550
19-30 de ani	900	90	5	15	120	1,2	1,3	16	1,3	400	2,4	5	30	550
31-50 de ani	900	90	5	15	120	1,2	1,3	16	1,3	400	2,4	5	30	550
51-70 de ani	900	90	10	15	120	1,2	1,3	16	1,7	400	2,4[h]	5	30	550
> 70 de ani	900	90	15	15	120	1,2	1,3	16	1,7	400	2,4[h]	5	30	550
Femei														
9-13 ani	600	45	5	11	60	0,9	0,9	12	1,0	300	1,8	4	20	375
14-18 ani	700	65	5	15	75	1,0	1,0	14	1,2	400[i]	2,4	5	25	400
19-30 de ani	700	75	5	15	90	1,1	1,1	14	1,3	400[i]	2,4	5	30	425
31-50 de ani	700	75	5	15	90	1,1	1,1	14	1,3	400[i]	2,4	5	30	425
51-70 de ani	700	75	10	15	90	1,1	1,1	14	1,5	400	2,4[h]	5	30	425
> 70 de ani	700	75	15	15	90	1,1	1,1	14	1,5	400	2,4[h]	5	30	425
Sarcină														
≤18 ani	750	80	5	15	75	1,4	1,4	18	1,6	600[j]	2,6	6	30	450
19-30 de ani	770	85	5	15	90	1,4	1,4	18	1,9	600[j]	2,6	6	30	450
31-50 de ani	770	85	5	15	90	1,4	1,4	18	1,9	600[j]	2,6	6	30	450

Scanned with OKEN Scanner

Alăptare															
≤18 ani	**1200**	**115**	5	**19**	75	**1,4**	**1,6**	**17**	**2,0**	**500**	**2,8**	7		35	550
19-30 de ani	**1300**	**120**	5	**19**	90	**1,4**	**1,6**	**17**	**2,0**	**500**	**2,8**	7		35	550
31-50 de ani	**1300**	**120**	5	**19**	90	**1,4**	**1,6**	**17**	**2,0**	**500**	**2,8**	7		35	550

Notă: Acest tabel prezintă doza dietetică recomandată (RDA) cu bold şi aporturile inadecvate (AI) cu litere normale. RDA şi AI pot fi ambele utilizate ca obiective pentru aportul individual. RDA sunt calculate pentru a preîntâmpina nevoile a aproape tuturor indivizilor (97-98%) dintr-un grup. Pentru sugarii sănătoşi alăptaţi, AI este aportul mediu. AI pentru celelalte grupe de vârstă şi sex este considerat să acopere nevoile tuturor indivizilor din grup, dar lipsa datelor sau datele incerte ne împiedică să specificăm cu încredere procentul de indivizi acoperiţi de acest aport.

[a] Ca echivalenţi ai activităţii retinolului (RAE). 1 RAE = 1 µg retinol, 12 µg β-caroten, 24 µg α-caroten sau 24 µg β-criptoxantin. Pentru a calcula RAE din echivalenţii de retinol (RE) a provitaminei A din carotenoizii alimentari, împarte Res la 2. Pentru vitamina A preformată din alimente sau suplimente şi pentru provitamina A din carotenoizi din suplimente, 1 RE=1 RAE.

[b] Pentru calciferol. 1 µg calciferol = 40 UI de vitamină D.

[c] În absenţa expunerii adecvate la soare.

[d] α-tocoferol. α-tocoferolul include *RRR*-α-tocoferol, singura formă de α-tocoferol care apare natural în alimente şi formele *2R*-stereoizomerice de α-tocoferol (*RRR-, RSR-, RRS-, RSS-α-tocoferol*) care apar în alimente fortificate şi suplimente. Nu include formele 2S-stereoizomerice de α-tocoferol (*SRR-, SSR-, SRS-* şi *SSS-α-tocoferol*), aflate de asemenea în alimentele fortificate şi suplimente.

[e] Echivalenţii de niacină (NE). 1 mg de niacină = 60 mg de triptofan; 0-6 luni = niacină preformată (nu NE).

[f] Echivalenţii de folaţi din dietă (DFE). 1 DFE = 1 µg folat din dietă = 0,6 µg de acid folic din alimentele fortificate sau suplimente consumate cu alimentele = 0,5 µg din supliment luat pe stomacul gol.

[g] Deşi AI nu a fost stabilit pentru colină, sunt câteva date care evaluează dacă un aport de colină din dietă este necesar în toate etapele vieţii şi se pare că necesarul de colină poate fi realizat prin sinteza endogenă în unele etape.

[h] Deoarece 10 până la 30% dintre vârstnici absorb greu alimentele care leagă B_{12}, este recomandat pentru cei > 50 de ani să-şi realizeze RDA în special prin consumul alimentelor fortificate cu vitamină B_{12} sau cu suplimente care conţin această vitamină.

[i] Având în vedere dovezile ce leagă aportul inadecvat de folat de defectele de tub neural la făt, este recomandat ca toate femeile de vârstă fertilă să consume 400 µg din suplimente sau alimente fortificate în plus la aportul de folat alimentar dintr-o dietă variată.

[j] Se presupune că femeile vor continua să consume 400 µg din suplimente sau alimente fortificate până când sarcina este confirmată şi vor intra în perioada prenatală, care de obicei se întâmplă după sfârşitul perioadei de periconcepţie - momentul esenţial pentru formarea tubului neural.

Sursă: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine—National Academy of Sciences Dietary Reference Intakes, 2000, 2002, cu permisiune. Prin amabilitatea National Academy Press,Washington, DC. *http://www.nap.edu*.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 53-2

APORTUL DIETETIC DE REFERINȚĂ: APORT RECOMANDAT – ELEMENTE

GRUPA DE VÂRSTĂ	CALCIU mg/zi	CROM µg/zi	CUPRU µg/zi	FLUOR mg/zi	IOD µg/zi	FIER mg/zi	MAGNEZIU mg/zi	MANGAN mg/zi	MOLIBDEN µg/zi	FOSFOR mg/zi	SELENIU µg/zi	ZINC mg/zi
Copii												
0-6 luni	210	0,2	200	0,01	110	0,27	30	0,003	2	100	15	2
7-12 luni	270	5,5	220	0,5	130	11	75	0,6	3	275	20	3
Copii												
1-3 ani	500	11	**340**	0,7	**90**	**7**	**80**	1,2	**17**	**460**	**20**	**3**
4-8 ani	800	15	**440**	1	**90**	**10**	**130**	1,5	**22**	**500**	**30**	5
Bărbați												
9-13 ani	1300	25	**700**	2	**120**	**8**	**240**	1,9	**34**	**1250**	**40**	**8**
14-18 ani	1300	35	**890**	3	**150**	**11**	**410**	2,2	**43**	**1250**	**55**	**11**
19-30 ani	1000	35	**900**	4	**150**	**8**	**400**	2,3	**45**	**700**	**55**	**11**
31-50 ani	1000	35	**900**	4	**150**	**8**	**420**	2,3	**45**	**700**	**55**	**11**
51-70 ani	1200	30	**900**	4	**150**	**8**	**420**	2,3	**45**	**700**	**55**	**11**
>70 ani	1200	30	**900**	4	**150**	**8**	**420**	2,3	**45**	**700**	**55**	**11**
Femei												
9-13 ani	1300	21	**700**	2	**120**	**8**	**240**	1,6	**34**	**1250**	**40**	**8**
14-18 ani	1300	24	**890**	3	**150**	**15**	**360**	1,6	**43**	**1250**	**55**	**9**
19-30 ani	1000	25	**900**	3	**150**	**18**	**310**	1,8	**45**	**700**	**55**	**8**
31-50 ani	1000	25	**900**	3	**150**	**18**	**320**	1,8	**45**	**700**	**55**	**8**
51-70 ani	1200	20	**900**	3	**150**	**8**	**320**	1,8	**45**	**700**	**55**	**8**
>70 ani	1200	20	**900**	3	**150**	**8**	**320**	1,8	**45**	**700**	**55**	**8**
Sarcină												
≤18 ani	1300	29	**1000**	3	**220**	**27**	**400**	2,0	**50**	**1250**	**60**	**12**
19-30 ani	1000	30	**1000**	3	**220**	**27**	**350**	2,0	**50**	**700**	**60**	**11**
31-50 ani	1000	30	**1000**	3	**220**	**27**	**360**	2,0	**50**	**700**	**60**	**11**
Alăptare												
≤18 ani	1300	44	**1300**	3	**290**	**10**	**360**	2,6	**50**	**1250**	**70**	**13**
19-30 ani	1000	45	**1300**	3	**290**	**9**	**310**	2,6	**50**	**700**	**70**	**12**
31-50 ani	1000	45	**1300**	3	**290**	**9**	**320**	2,6	**50**	**700**	**70**	**12**

Notă: Acest tabel prezintă doza dietetică recomandată (RDA) cu bold și aporturile inadecvate (AI) cu litere normale. RDA și AI pot fi ambele utilizate ca obiective pentru aportul individual. RDA sunt calculate pentru a preîntâmpina nevoile a aproape tuturor indivizilor (97-98%) dintr-un grup. Pentru sugarii sănătoși alăptați, AI este aportul mediu. AI pentru celelalte grupe de vârstă și sex este considerat să acopere nevoile tuturor indivizilor din grup, dar lipsa datelor sau datele incerte ne împiedică să specificăm cu încredere procentul de indivizi acoperiți de acest aport.

Sursă: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine—National Academy of Sciences Dietary Reference Intakes, 2000, 2002, cu permisiune. Prin amabilitatea National Academy Press,Washington, DC. *http://www.nap.edu.*

Scanned with OKEN Scanner

a necesarului adecvat al unui nutriment la persoane pentru că este un necesar mediu pentru un grup; 50% dintre indivizi trec sub necesarul mediu estimat și 50% peste. Astfel, o persoană cu un aport obișnuit al EAR are un risc de 50% pentru un aport inadecvat. Din aceste motive, alte standarde, descrise mai târziu, sunt mai utile în scopuri clinice.

DOZA DIETETICĂ RECOMANDATĂ

RDA este nivelul mediu zilnic al aportului alimentar care îndeplinește cerințele nutritive ale aproape tuturor persoanelor sănătoase, în funcție de sex, vârstă, stadiu de viață sau condiție fiziologică (cum ar fi sarcina sau alăptarea). RDA este obiectivul nutriment-aport pentru planificarea dietei unei persoane.

RDA este definită statistic ca două deviații standard (SD) deasupra AER pentru a se asigura că sunt îndeplinite cerințele oricărui individ dat. Recomandările pentru persoanele de o anumită vârstă, sex și greutate sunt ușor de obținut la *http://fnic.nal.usda.gov/interactiveDRI/*. Acest instrument online permite profesioniștilor din domeniul sănătății să calculeze recomandările nutritive zilnice pentru planificarea dietelor pe baza DRI.

RDA sunt folosite pentru a redacta ghiduri alimentare, de exemplu Ghidul piramidei alimentare a Departamentului Agriculturii al SUA (USDA) pentru persoane fizice, pentru a crea liste de schimb ale produselor alimentare pentru planificarea dietelor terapeutice și ca un standard pentru a descrie conținutul nutrițional al alimentelor procesate și al suplimentelor alimentare care conțin nutrimente. Conținutul nutrițional al unui produs alimentar este stabilit în greutate sau ca procent din valoarea zilnică (DV), o variantă a RDA utilizată în etichetarea produselor alimentare pe panoul cu valori nutriționale care reprezintă cel mai înalt RDA pentru un adult care consumă 2000 kcal/zi.

Riscul unei diete inadecvate crește pe măsură ce aportul scade sub RDA. Cu toate acestea, RDA este un criteriu prea generos pentru evaluarea caracterului adecvat al nutrimentelor. De exemplu, prin definiție, RDA depășește cerințele actuale ale tuturor, cu excepția a 2 până la 3% din populație. Prin urmare, mulți oameni al căror aport scade sub RDA pot totuși achiziționa suficiente substanțe nutritive.

APORTUL ADECVAT

Nu este posibil să se stabilească un RDA pentru unele substanțe nutritive care nu au EAR stabilit. În acest caz, AI-ul se bazează pe determinări observate sau experimentale, aproximări ale aportului de nutrimente la oamenii sănătoși. În DRI, sunt propuse mai degrabă AI decât RDA pentru sugarii până la vârsta de un an, precum și pentru calciul, cromul, vitamina D, fluorul, manganul, acidul pantotenic, biotina și colina pentru persoanele de toate vârstele. Vitamina D și calciul sunt în curs de reevaluare, iar valori mai exacte pot fi disponibile în viitorul apropiat.

NIVELURI SUPERIOARE TOLERABILE ALE APORTULUI DE NUTRIMENTE

Aportul excesiv de nutrimente poate perturba funcțiile corpului și determina afecțiuni acute, progresive sau permanente. Nivelul superior (NS) tolerabil este cel mai înalt nivel de aport cronic de nutrimente (de obicei, zilnic), care este puțin probabil să prezinte un risc de efecte negative asupra sănătății pentru majoritatea populației. Date privind efectele adverse ale unor cantități mari de substanțe nutritive nu sunt disponibile sau sunt prea limitate pentru a stabili un nivel superior. Prin urmare, lipsa unui NS *nu* înseamnă că riscul de efecte adverse la consumul ridicat este inexistent. Persoanele sănătoase nu obțin niciun beneficiu prin consumul unei cantități de nutrimente superior RDA sau AI. Nutrimentele frecvent consumate rar depășesc NS. Cu toate acestea, alimentele și suplimentele dietetice foarte fortificate furnizează cantități mai concentrate de nutrimente pe porție și, astfel, prezintă un potențial risc de toxicitate. Suplimentele nutritive sunt etichetate cu date suplimentare care exprimă cantitatea de nutriment în unități absolute sau ca procent din DV furnizat pe porția recomandată. Consumul total de nutrimente, incluzând alimentele, suplimentele, și medicamentele cumpărate fără prescripție medicală cum ar fi antiacidele, nu trebuie să depășească RDA.

INTERVALE DE DISTRIBUȚIE ACCEPTABILE PENTRU MACRONUTRIMENTE

Intervalele de distribuție acceptabile pentru macronutrimente (AMDR – Acceptable Macronutrient Distribution Range) reprezintă nivelul de energie oferit de aportul alimentar pe care Food and Nutrition Board îl consideră sănătos pentru macronutrimente. Aceste intervale sunt 10-35% dintre calorii pentru proteine, 20-35% dintre calorii pentru grăsimi și 45-65% dintre calorii pentru carbohidrați. Alcoolul, care oferă, de asemenea, energie, nu este un nutriment și, prin urmare, nu sunt recomandări prevăzute pentru acesta.

FACTORII CARE MODIFICĂ NECESARUL DE NUTRIMENTE

DRI sunt afectate de vârstă, sex, rata de creștere, sarcină, alăptare, activitate fizică, boli concomitente, medicamente și compoziția dietei. Dacă cerințele pentru necesarul de nutrimente sunt aproape de nivelurile care indică exces, planificarea dietei este dificilă.

FACTORI FIZIOLOGICI

Creșterea, activitate fizică intensă, sarcina și alăptarea cresc nevoile de energie și de substanțe nutritive esențiale. Necesarul de energie crește în timpul sarcinii din cauza cerințelor de creștere fetală și în timpul alăptării, ca urmare

Scanned with OKEN Scanner

a creșterii energiei necesare pentru producerea de lapte. Necesarul de energie scade odată cu pierderea masei musculare, determinantul major al REE. Deoarece atât starea de sănătate, cât și activitatea fizică tind să scadă cu vârsta, necesarul de energie al persoanelor în vârstă, în special al celor peste 70 de ani, tinde să fie mai mic decât cel al tinerilor.

COMPOZIȚIA DIETEI

Compoziție dietei afectează disponibilitatea biologică și utilizarea nutrimentelor. De exemplu, absorbția de fier poate fi afectată de cantități mari de calciu sau plumb; de asemenea, absorbția de fier non-hem poate fi afectată de lipsa de acid ascorbic și aminoacizi din alimente. Utilizarea proteinelor de către organism poate fi scăzută atunci când aminoacizii esențiali nu sunt prezenți în cantități suficiente. Alimentele de origine animală, cum ar fi laptele, ouăle și carnea, au valori biologice ridicate, conținând cei mai necesari aminoacizi prezenți în cantități adecvate. Proteinele vegetale din porumb, soia și grâu au valori biologice scăzute și trebuie să fie combinate cu alte proteine vegetale sau animale pentru a fi utilizate optim de organism.

CALEA DE ADMINISTRARE

RDA se aplică numai aportului oral. Când nutrimentele sunt administrate parenteral, valori similare pot fi uneori folosite pentru aminoacizi, glucide, grăsimi, sodiu, clor, potasiu și cele mai multe vitamine, deoarece absorbția lor intestinală este de aproape 100%. Cu toate acestea, biodisponibilitatea orală a celor mai multe elemente minerale poate fi doar jumătate din cea obținută prin administrarea parenterală. Pentru unele substanțe nutritive care nu sunt ușor stocate în organism sau nu pot fi stocate în cantități mari, momentul de administrare poate fi, de asemenea, important. De exemplu, aminoacizii nu pot fi utilizați pentru sinteza proteinelor, dacă acestea nu sunt furnizate împreună; în schimb, ei vor fi folosiți pentru producerea de energie.

BOALA

Boli specifice ale deficitelor alimentare includ: malnutriția protein-calorică, deficitul de fier, iod și vitamina A, anemia megaloblastică din cauza deficitului de vitamina B_{12} sau de acid folic; rahitismul și osteomalacia prin deficit de vitamină D, scorbutul, beriberi și pelagra (Cap. 54 și 55). Fiecare deficiență este caracterizată de dezechilibre la nivel celular între furnizarea de nutrimente sau de energie și necesitățile nutriționale ale organismului pentru creștere, întreținere și alte funcții. Dezechilibrele și excesul în aportul de nutrimente sunt recunoscute ca factori de risc pentru anumite boli cronice degenerative, cum ar fi grăsimile saturate și colesterolul în boala coronariană; sodiul în hipertensiunea arterială, obezitatea în cancerul endometrial și de sân hormono-dependent, și etanolul în alcoolism. Deoarece etiologia și patogeneza acestor tulburări sunt multifactoriale, dieta este doar unul dintre numeroșii factori de risc. Osteoporoza, de exemplu, este asociată cu deficiența de calciu, precum și factori de risc legați de mediu (de exemplu, fumatul, sedentarismul), fiziologici (de exemplu, deficitul de estrogen), determinanți genetici (de exemplu, defecte în metabolismul colagenului) și consumul de medicamente (administrare cronică de steroizi).

EVALUAREA DIETEI

În situații clinice, evaluarea nutrițională este un proces repetitiv care implică: (1) screening pentru malnutriție, (2) evaluarea dietei și a altor date pentru a stabili absența sau prezența malnutriției și posibile cauze ale sale, (3) planificarea și implementarea terapiei nutriționale cea mai adecvată și (4) reevaluarea aportului pentru a se asigura că acesta este consumat . Unele stări de boală afectează biodisponibilitatea, necesarul, utilizarea sau excreția de nutrimente specifice. În aceste condiții, pot fi necesare măsurători specifice ale diverselor substanțe nutritive sau ale biomarkerilor pentru a se asigura o înlocuire adecvată.

Cele mai multe unități sanitare realizează evaluări nutriționale pentru identificarea posibilei malnutriții după internare. Screening-ul nutrițional este cerut de Joint Comission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO), dar nu există standarde universal recunoscute sau validate. Factorii care sunt de obicei evaluați includ: greutatea anormală pentru înălțime sau indicele de masă corporală anormal (de exemplu, IMC < 19 sau > 25), modificări în greutate raportate (pierdere involuntară sau câștigul de > 5 kg în ultimele 6 luni) (Cap. 10), diagnostice cu implicații nutriționale cunoscute (boli metabolice, orice boală care afectează tractului gastrointestinal, alcoolism etc.), prezența prescripției terapeutice dietetice, apetit scăzut cronic, prezența problemelor de masticație și deglutiție sau a intoleranțelor alimentare majore, nevoia de asistență în pregătirea sau achiziționarea alimentelor, pentru hrană sau pentru alte aspecte de autoîngrijire și izolarea socială. Reevaluări ale statusului nutrițional ar trebui realizate periodic la pacienții spitalizați – cel puțin o dată pe săptămână.

O evaluare mai completă a dietei este indicată pentru pacienții care prezintă un risc ridicat de malnutriție sau malnutriție francă la screening-ul de nutriție. Tipul de evaluare variază în funcție de cadrul clinic, severitatea bolii pacientului și stabilitatea stării acestuia.

CADRUL CLINIC DE ÎNGRIJIRE ACUTĂ

În cadrul clinic de îngrijire acută, anorexia, diferitele boli, procedurile de investigație și medicația pot compromite aportul alimentar. În aceste condiții, scopul este de a identifica și de a evita consumul inadecvat și de a asigura alimentația corespunzătoare. Evaluarea dietei se concentrează

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

pe ceea ce pacienții mănâncă în mod curent, indiferent dacă aceștia sunt sau nu capabili și dispuși să mănânce, ori dacă întâmpină sau nu probleme din punct de vedere al hrănirii. Evaluarea aportului alimentar se bazează pe informațiile obținute prin observarea aportului de alimente, pe cele din fișa medicală, din anamneză, din examinarea clinică, pe date antropometrice, biochimice și pe statusul funcțional. Obiectivul este de a aduna suficiente informații pentru a stabili probabilitatea malnutriției cauzată de aportul alimentar sărac sau din alte cauze pentru a evalua dacă terapia nutrițională este indicată (Cap. 56).

Observații simple pot fi suficiente pentru a sugera aportul oral inadecvat. Acestea includ notele dieteticienilor și ale asistentelor medicale, cantitatea de alimente consumate de pe tavă, teste și proceduri frecvente care sunt susceptibile de a determina evitarea unor mese, cereri alimentare necorespunzătoare nutrițional, cum ar fi lichidele simple sau doar lichide pentru mai mult de câteva zile, febra, problemele gastrointestinale, vărsături, diaree, starea confuzională și bolile sau tratamentele care implică orice parte a tractului digestiv. Pacienții cu boli acute legate de alimentație, precum diabetul zaharat, au nevoie de evaluare, pentru că un regim alimentar necorespunzător poate exacerba aceste afecțiuni și are efecte negative asupra altor terapii. Valori biochimice anormale [nivelurile serice de albumină < 35 g/L (< 3,5 mg/dL), nivelul seric de colesterol < 3,9 mmol/L (<150 mg/dL)] sunt nespecifice, dar pot indica, de asemenea, o nevoie pentru evaluare nutrițională suplimentară.

Cele mai multe diete terapeutice oferite în spitale sunt calculate pentru a satisface cerințele nutritive individuale și RDA în cazul în care sunt consumate. Excepții sunt lichidele simple, unele diete doar cu lichide și dietele de testare (cum ar fi pregătirea pentru procedurile de investigare gastrointestinală), care sunt inadecvate pentru mai multe substanțe nutritive și nu ar trebui să fie utilizate, dacă este posibil, pentru mai mult de 24 de ore. Aproape jumătate din mâncarea servită pacienților spitalizați nu este consumată, deci nu se poate presupune că aporturile pacienților spitalizați sunt adecvate. Evaluarea alimentară ar trebui să compare cât de mult și ce alimente a consumat pacientul cu dieta care i-a fost furnizată. Abateri majore de la aportul de energie, proteine, fluide sau alte nutrimente de interes special pentru boala pacientului trebuie remarcate și corectate.

Monitorizarea nutrițională este deosebit de importantă pentru pacienții care sunt foarte bolnavi și care sunt internați mult timp. Pacienții care sunt alimentați pe căi speciale, enterale și parenterale, necesită, de asemenea, evaluare nutrițională specială și monitorizare de către medici și/sau dieteticieni cu experiență în suportul nutrițional (Cap. 56).

ÎN AMBULATOR

Scopul evaluării alimentare la pacienții din ambulator este de a determina dacă dieta obișnuită a pacientului este sau nu un risc pentru sănătate sau dacă aceasta contribuie la problemele legate de bolile cronice existente. Evaluarea nutrițională oferă și baza pentru planificarea unei diete care să îndeplinească obiectivele terapeutice, asigurând în același timp aderența pacientului. Evaluarea ambulatorie alimentară ar trebui să revizuiască gradul de adecvare al aportului alimentar prezent și uzual, incluzând suplimentele de vitamine și minerale, medicamentele și alcoolul, deoarece toate acestea pot afecta starea de nutriție a pacientului. Evaluarea ar trebui să se concentreze pe constituenții alimentari care sunt cei mai susceptibili de a fi implicați sau compromiși de un diagnostic specific, precum și pe orice comorbidități

TABEL 53-3

MY PIRAMID: PIRAMIDA ALIMENTARĂ A USDA PENTRU PERSOANELE SĂNĂTOASE

PORȚIE ȘI EXEMPLE DE MĂRIME A PORȚIILOR STANDRAD	MIC 1600 kcal	MODERAT 2200 kcal	MARE 2800 kcal
Fructe, căni	1,5	2	2,5
Vegetale, căni	2	3	3,5
Cereale, oz eq (o felie de pâine, o cană de cereale gătite, 0,5 cană de orez gătit, paste, cereale)	5	7	10
Carne și leguminoase, oz eq (1 oz carne slabă, pasăre sau pește, 1 ou, 1 lingură de unt de alune, 0,25 cană de fasole uscată gătită sau 0,5 oz nuci sau semințe)	5	6	7
Lapte, căni (1 cană de lapte sau iaurt, 1,5 oz sau 2 oz brânză naturală sau procesată)	3	3	3
Uleiuri, linguri	5	6	8
Rație de calorii, kcal (calorii rămase după numărarea celor de mai sus)	132	290	426

Abrevieri: oz eq, echivalent în uncii (o uncie = 28,35 g).

Sursă: Date de la United States Department of Agriculture. http://www.MyPyramid.gov.

prezente. Aportul pe mai mult de o zi ar trebui să fie revizuit pentru a asigura o mai bună reprezentare a dietei obișnuite.

Există mai multe modalități de a evalua caracterul adecvat al dietei obișnuite a pacientului. Acestea includ un ghid alimentar, o listă de produse alimentare de schimb, un istoric al dietei sau un chestionar de frecvență a alimentelor. Un ghid alimentar utilizat în mod obișnuit pentru persoanele sănătoase este piramida alimentară USDA, care este utilă ca bază pentru identificarea aportului inadecvat de substanțe nutritive esențiale, precum și a excesului probabil de grăsimi, grăsimi saturate, sodiu, zahăr și alcool (**Tabelul 53-3**). Versiunea web a ghidului prevede un calculator care adaptează numărul de porții recomandat pentru pacienții sănătoși pe diferite greutăți, sex, vârstă și etapă a ciclului de viață: http://www.mypyramidtracker.gov/planner/launchpage.aspx. Pacienții care urmează modele de dietă etnice sau neobișnuite pot avea nevoie de instruire suplimentară despre cum ar trebui clasificate alimentele, precum și despre mărimea unei porții. Procesul de revizuire a ghidului cu pacienții îi ajută la tranziția spre obiceiuri alimentare sănătoase și identifică grupele de alimente consumate în exces față de recomandări sau în cantități insuficiente. Pentru cei pe diete terapeutice, evaluarea listei de produse alimentare de schimb poate fi utilă. Acestea includ, de exemplu, listele de echivalenți ai produselor alimentare pentru diabetici a American Diabetes Association sau listele pentru boala renală a American Dietetic Association.

EVALUAREA STATUSULUI NUTRIȚIONAL

Evaluarea completă a statusului nutrițional este rezervată pentru pacienții grav bolnavi și pentru cei cu risc nutrițional foarte mare atunci când cauza malnutriției este încă incertă, după evaluarea clinică inițială și după evaluarea dietei. Aceasta implică mai multe dimensiuni, inclusiv documentația aportului alimentar, măsurători antropometrice, măsurători biochimice de sânge și urină, examen clinic, anamneză și status funcțional. Prescripțiile alimentare terapeutice și planurile de meniu pentru cele mai multe boli sunt disponibile la cele mai multe spitale și la American Dietetic Association. Pentru discuții suplimentare despre evaluările nutriționale, vezi Cap. 55.

CONSIDERAȚII GLOBALE

DRI precum EAR, UL și nevoile energetice sunt estimări ale cerințelor fiziologice bazate pe dovezi experimentale. Presupunând că ajustările adecvate sunt făcute pentru vârstă, sex, mărimea corpului și nivelul de activitate fizică, ele ar trebui să fie aplicabile persoanelor în cele mai multe părți ale lumii. Cu toate acestea, AI-ul se bazează pe aporturile obișnuite și adecvate la populația din SUA și Canada, care par mai degrabă compatibile cu o sănătate bună, decât bazate pe un volum mare de dovezi experimentale directe. În mod similar, AMDR reprezintă opinia expertului în privința aporturilor aproximative de energie, oferind nutrimente care sunt sănătoase pentru aceste populații nord-americane. Ca atare, acestea ar trebui să fie utilizate cu precauție în alte situații. Standardele bazate pe nutrimente, precum DRI au fost elaborate de Organizația Mondială a Sănătății/Organizația pentru Alimentație și Agricultură a Națiunilor Unite (OMS/FAO) și sunt disponibile pe site-ul lor web: http://www.who.int/nutrition/topics/nutrecomm/en/index.html. Standardele diferite au multe similitudini în conceptele de bază, definiții și nivelurile de recomandare a nutrimentelor, dar există unele diferențe de DRI, din cauza criteriilor funcționale alese, a diferențelor de mediu, a momentului revizuirii dovezilor și a discernământului expertului.

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 54

DEFICITUL ȘI EXCESUL DE VITAMINE ȘI MINERALE

Robert M. Russell ■ Paolo M. Suter

Vitaminele sunt componente necesare dietei omului deoarece sunt sintetizate insuficient sau nu sunt sintetizate deloc în corpul uman. Sunt necesare cantități mici din aceste substanțe pentru a lua parte în reacții biochimice esențiale (de exemplu, acționând ca grupare prostetică sau coenzimă). Deficitele de vitamine sau minerale sunt rare în țările occidentale datorită alimentației abundente, variate și ieftine; cu toate acestea, pot să apară deficiențe nutriționale multiple simultan la persoane cu afecțiuni cronice sau la alcoolici. După operația de bypass gastric, pacienții au un risc crescut de a avea deficit nutrițional multiplu. Mai mult de atât, deficitele subclinice de vitamine și de minerale, diagnosticate prin teste de laborator, sunt destul de frecvente în populația normală, în special în cazul pacienților vârstnici.

Victimele foametei, populațiile afectate de catastrofe și cele mutate și refugiații au un risc crescut de malnutriție protein-calorică și deficit de micronutrimente clasice (vitamina A, fier, iod), precum și deficite de tiamină (beriberi), riboflavină, vitamină C (scorbut) și niacină (pelagră).

Depozitele de vitamine și minerale ale corpului variază foarte mult. De exemplu, depozitele de vitamină B_{12} și vitamină A sunt mari și un adult nu poate să aibă un deficit timp de un an sau mai mulți ani după ce începe o dietă deficitară. Totuși, folatul și tiamina pot să se epuizeze în câteva săptămâni la cei care au o dietă deficitară. Unele metode de tratament pot epuiza nutrimentele din corp, de exemplu, hemodializa îndepărtează vitaminele hidrosolubile, ce trebuie înlocuite prin suplimente.

Sunt câteva roluri ale vitaminelor și ale mineralelor în anumite boli: (1) deficitele de vitamine și minerale pot fi cauzate de boli precum malabsorbția; (2) și deficitele, și excesele de vitamine și minerale pot produce boli în și prin ele însele (de exemplu, intoxicația cu vitamină A și boala de ficat) și (3) vitaminele și mineralele în doze mari pot fi folosite ca medicamente (de exemplu, niacina pentru hipercolesterolemie). Vitaminele și mineralele cu importanță hematologică fie nu sunt luate în considerare fie sunt luate în considerare doar pe scurt în acest capitol, precum sunt vitaminele și mineralele cu importanță pentru oase (vitamina D, calciu, fosfor, deoarece sunt tratate în altă parte (**Tabelul 54-1** și **54-2** și **Fig. 54-1**).

VITAMINELE

TIAMINA (VITAMINA B_1)

Tiamina a fost prima vitamină din grupul B ce a fost identificată și de aceea se numește vitamina B_1. Tiamina acționează în decarboxilarea α-cetoacizilor, precum piruvat α-cetoglutaratul, și aminoacizii cu lanțuri ramificate, și de aceea este esențială în generarea de energie. În plus, tiamina fosfat acționează ca o coenzimă în reacția transketolazei ce mediază conversia hexozei și a pentozei fosfat. A fost postulat că tiamina joacă un rol în conducerea impulsului în nervii periferici, chiar dacă reacția chimică exactă ce stă la baza acestui proces nu se cunoaște.

Surse alimentare

Consumul mediu de tiamină doar din alimentație în Statele Unite este de 2 mg/zi. Sursele alimentare principale bogate în tiamină includ drojdia, organele de animale, carne de porc și vită, legume, cereale integrale și alune. Orezul măcinat și cerealele conțin tiamină puțină, poate chiar deloc. Deficitul de tiamină este așadar mai des întâlnit la popoarele a căror alimentație se bazează pe orez. Ceaiul, cafeaua (normală și decofeinizată), peștele crud și crustaceele conțin tiaminază, ce poate distruge vitamina. De aceea, consumarea unor cantități mari de ceai sau cafea ar putea teoretic diminua depozitele de tiamină din corp.

Deficitul

Cele mai multe deficiențe nutriționale de tiamină în întreaga lume sunt rezultatul unui consum alimentar

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 54-1

SEMNELE CLINICE PRINCIPALE ALE DEFICITULUI DE VITAMINE

VITAMINĂ	SEMNE CLINICE	CANTITATEA PE ZI ASOCIATĂ CU DEFICIENȚA CLINICĂ LA ADULȚI	FACTORI CE INFLUENȚEAZĂ DEFICITUL
Tiamina	Beriberi: neuropatie, slăbiciune musculară și topire musculară, cardiomegalie, edem, oftalmoplegie, confabulație	< 0,3 mg/1000 kcal	Alcool, utilizarea îndelungată a diureticelor, vărsături persistente
Riboflavina	Glosită, stomatită angulară, seboree, cheiloză	< 0,6 mg	—
Niacina	Pelagră: erupție pigmentată la nivelul zonelor expuse la soare, limbă de culoare roșu-aprins, diaree, apatie, tulburări de memorie, dezorientare	< 9,0 echivalente de niacină	Alcool, deficit de vitamină B_6, deficit de riboflavină, deficit de triptofan
Vitamina B_6	Seboree, glosită, convulsii, neuropatie, depresie, confuzie, anemie microcitară	< 0,2 mg	Alcool, izoniazidă
Folatul	Anemie megaloblastică, glosită atrofică, depresie, ↑ homocisteinei	< 100 µg/zi	Alcool, sulfasalazină, pyrimethamină, triamteren
Vitamina B_{12}	Anemie megaloblastică, pierderea capacității de a percepe vibrațiile și poziția, mers anormal, demență, impotență, pierderea controlului sfincterian, ↑ homocisteinei, ↑ acidului metilmalonic	< 1,0 µg/zi	Atrofie gastrică (anemie pernicioasă), ileită terminală, vegetarieni stricți, medicamente ce reduc aciditatea (de exemplu, blocante ale H_2)
Vitamina C	Scorbut: peteșii, echimoze, păr cârlionțat, gingii inflamate și sângerânde, edematierea articulațiilor, vindecarea încetinită a rănilor, fatigabilitate	< 10 mg/zi	Fumat, alcool
Vitamina A	Xeroftalmia, orbire pe timp de noapte, pete Bitot, hiperkeratoză foliculară, dezvoltarea deficitară a embrionului, disfuncții imune	< 300 µg/zi	Malabsorbție de grăsimi, infecții, pojar, alcool, malnutriție protein-calorică
Vitamina D	Rahitism: deformarea scheletului, mătănii costale, membre inferioare deformate, osteomalacie	< 2,0 µg/zi	Îmbătrânirea, lipsa de expunere la soare, malabsorbție de grăsimi, piele hiperpigmentată
Vitamina E	Neuropatie periferică, ataxie spinocerebeloasă, atrofie muscoscheletică, retinopatie	Nu se descrie, cu excepția prezenței unui factor predispozant	Apare doar când există malabsorbție de grăsimi sau anomalii genetice ale metabolismului/transportului vitaminei E
Vitamina K	Timp de protrombină ridicat, sângerare	< 10 µg/zi	Malabsorbție de grăsimi, boală hepatică, utilizarea antibioticelor

inadecvat. În țările occidentale, principalele cauze ale deficitului de tiamină sunt alcoolismul și bolile cronice precum cancerul. Alcoolul interferează direct cu absorbția tiaminei și cu sinteza tiamin pirofosfatului. Tiamina ar trebui întotdeauna administrată când un pacient alcoolic este realimentat, deoarece supraîncărcarea cu carbohidrați fără o cantitate de tiamină adecvată poate precipita o deficiență acută de tiamină cu acidoză lactică. Alte populații la risc sunt femeile cu stare de vomă prelungită dată de graviditate și cu anorexie, pacienții cu status nutrițional total scăzut după glucoză parenterală, pacienții cu bypass bariatric și pacienții cu tratament diuretic cronic din cauza pierderilor urinare crescute de tiamină. Deficitul de tiamină al mamei poate afecta copilul făcând beriberi, acest lucru întâlnindu-se în cazul copiilor hrăniți la sân. Deficitul de tiamină ar trebui luat în considerare în explicarea accidentelor rutiere asociate cu traumatisme craniene.

Deficitul de tiamină în stadiu timpuriu induce anorexie și simptome nespecifice (de exemplu, iritabilitate, o scădere a memoriei de scurtă durată). Deficitul prelungit de tiamină cauzează beriberi, care este împărțit clasic în umed sau uscat, cu toate că există o suprapunere considerabilă între cele două. În orice formă a beriberi, pacienții pot prezenta durere și parestezii. *Beriberi umed* se prezintă în principal cu simptome cardiovasculare, din cauza metabolismului energetic miocardic afectat și al disautonomiei și poate să apară după 3 luni de la începerea unei diete cu tiamină scăzută. Pacienții se prezintă cu cardiomegalie, insuficiență cardiacă

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 54-2

DEFICITUL ȘI TOXICITATEA METALELOR

ELEMENT	DEFICIT	TOXICITATE	NIVELUL MAXIM TOLERABIL AL APORTULUI (DIETĂ)
Bor	Nu a fost identificată nicio funcție biologică	Defecte de dezvoltare, sterilitate la bărbați, atrofie testiculară	20 mg/zi (extrapolat din date pe animale)
Calciu	Masă osoasă redusă, osteoporoză	Insuficiență renală (sindromul lapte alcalin), nefrolitiază, absorbție a fierului afectată	2500 mg/zi (lapte alcalin)
Cupru	Anemie, retard de creștere, keratinizare și pigmentare deficientă a pielii, hipotermie, modificări degenerative ale elastinei aortice, osteopenie, deteriorare mintală	Greață, vărsături, diaree, insuficiență hepatică, tremor, deteriorare mintală, disfuncție renală	10 mg/zi (toxicitate hepatică)
Crom	Toleranță scăzută la glucoză	Ocupațional: insuficiență renală, dermatită, cancer pulmonar	ND
Fluor	↑ cariilor dentare	Fluoroză dentară și scheletală, osteoscleroză	10 mg/zi (fluoroză)
Iod	Mărirea tiroidei, ↑ T_4, cretinism	Disfuncție tiroidiană, erupții asemănătoare acneei	1100 µg/zi (disfuncție tiroidiană)
Fier	Anomalii musculare, koilonochie, pica, anemie, ↑ performanței intelectuale, dezvoltare cognitivă afectată, travaliu prematur, ↑ mortalității materne perinatale	Efecte gastrointestinale (greață, vărsături, diaree, constipație), supraîncărcare cu fier cu afectare organică, toxicitate sistemică acută	45 mg/zi din fier elemental (efecte secundare GI)
Mangan	Afectarea creșterii și a dezvoltării scheletice, a reproducerii, a metabolismului lipidelor și al carbohidraților; erupții în partea superioară a corpului	Generale: neurotoxicitate, simptome similare Parkinsonului; ocupaționale: sindrom asemănător encefalitei, sindrom asemănător Parkinsonului, psihoză, pneumoconioză	11 mg/zi (neurotoxicitate)
Molibden	Anomalii neurologice severe	Anomalii reproductive și fetale	2 mg/zi extrapolat din date pe animale
Seleniu	Cardiomiopatie, insuficiență cardiacă, degenerescența mușchilor striați	Generale: alopecie, greață, vărsături, unghii anormale, labilitate emoțională, neuropatie periferică, oboseală, miros de usturoi al respirației, dermatită; ocupaționale: cancer pulmonar și nazal, necroză hepatică, inflamarea plămânilor	400 µg/zi (păr, modificări la nivelul unghiilor)
Fosfor	Rahitism (osteomalacie), slăbiciunea mușchilor proximali, rabdomioliză, parestezii, ataxie, crize epileptice, confuzie, insuficiență cardiacă, hemoliză, acidoză	Hiperfosfatemie	4000 mg/zi
Zinc	Retard de creștere, ↓ gustului și a mirosului, alopecie, dermatită, diaree, disfuncții imune, falimentul creșterii, atrofie gonadală, malformații congenitale	Generale: absorbția cuprului redusă, gastrită, transpirații, febră, greață, vărsături; ocupaționale: detresă respiratorie, fibroză pulmonară	40 mg/zi (metabolism al cuprului afectat)

Abrevieri: GI, gastrointestinal; ND, nu este determinat.

congestivă cu debit crescut, edem periferic și nevrită periferică. Pacienții cu *beriberi uscat* se prezintă cu neuropatie periferică simetrică ale sistemelor motor și senzorial, cu diminuarea reflexelor. Neuropatia afectează picioarele cel mai mult și acești pacienți au dificultăți în a se ridica din poziția ghemuit.

Pacienții alcoolici cu un deficit cronic de tiamină pot prezenta, de asemenea, manifestări ale sistemului nervos central (SNC) cunoscute ca *encefalopatia Wernicke*, ce constă în nistagmus orizontal, oftalmoplegie (din cauza slăbiciunii unuia sau a mai multor mușchi extraoculari), ataxie cerebeloasă și afectare mentală. Când apar asociate tulburări de memorie și

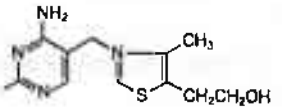
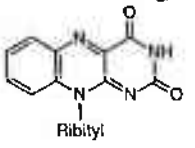
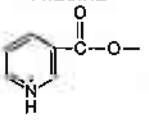
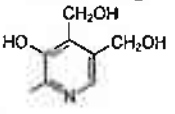
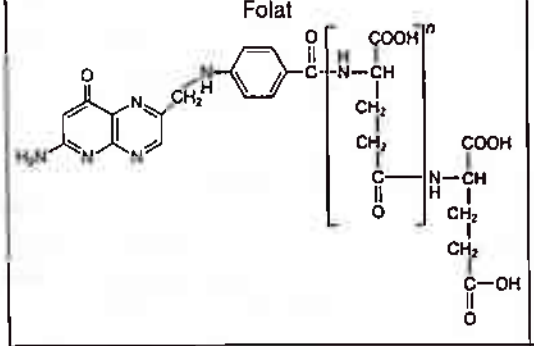
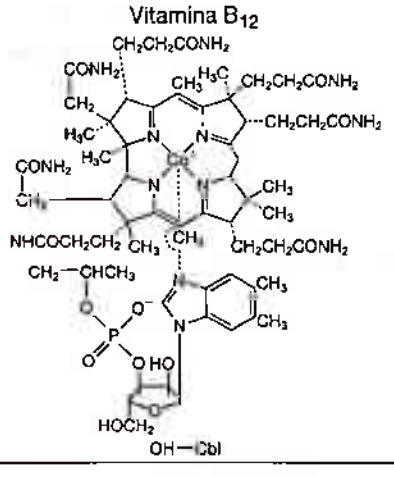
Vitamină	Derivatul activ sau cofactor	Funcție principală
Tiamină (B_1) 	Tiamină pirofosfat	Coenzime pentru scindarea legăturilor carbon-carbon; metabolismul aminoacizilor și al carbohidraților
Riboflavină (B_2) 	Flavin mononucleotid (FMN) și flavin adenin dinucleotid	Cofactor al oxidării, reacții de reducere și grupări prostetice atașate covalent pentru unele enzime
Niacină 	Nicotinamid adenin dinucleotid fosfat (NAPD) și nicotinamid adenin dinucleotid (NAD)	Coenzime ale oxidării și reacții de reducere
Vitamina B_6 	Piridoxal fosfat	Cofactor ale enzimelor implicate în metabolismul aminoacizilor
Folat 	Forme poliglutamate ale (5, 6, 7, 8) tetrahidrofolatului cu unități de carbon atașate	Coenzime pentru transferul unui carbon în acidul nucleic și în metabolismul aminoacizilor
Vitamina B_{12} 	Metilcobalamină Adenozilcobalamină	Coenzime ale metionin sintazei și L-metilmalonil-CoA mutazei

FIGURA 54-1
Structura și principalele funcții ale vitaminelor asociate cu disfuncții la om.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

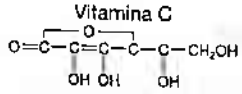
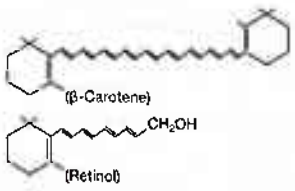
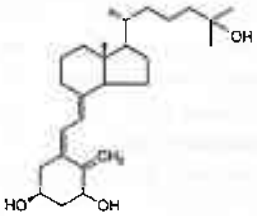
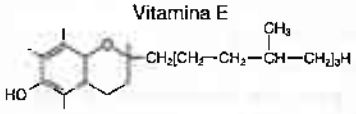
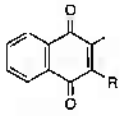
Vitamină	Derivatul activ sau cofactor	Funcție principală
Vitamina C 	Acidul ascorbic și acidul dehidroascorbic	Participă ca ion redox în multe oxidări biologice și în reacții de transfer ale hidrogenului
Vitamina A 	Retinol, retinaldehidă și acid retinoic	Formarea rodopsinei (vedere) și a glicoproteinelor (funcția celulelor epiteliale); de asemenea, reglează transcripția genelor
Vitamina D 	1,25-dihidroxivitamina D	Menținerea nivelurilor calciului seric și al fosforului; hormon antiproliferativ
Vitamina E 	Tocoferoli și tocotrienoli	Antioxidanți
Vitamina K 	Vitamina K hidrochinonă	Cofactor pentru carboxilarea posttranslație a multor proteine, inclusiv a factorilor de coagulare esențiali

FIGURA 54-1
(Continuare)

psihoză conabulatorie, se numește *sindrom Wernicke-Korsakoff*. În ciuda prezentării clinice tipice și a istoricului, sindromul Wernicke-Korsakoff este subdiagnosticat.

Diagnosticul de laborator al deficitului de tiamină este efectuat printr-o testare a funcției enzimatice a activității transketolazei măsurată înainte și după adăugarea tiamin pirofosfatului. O stimulare >25% prin adăugarea tiaminei pirofosfatului (un coeficient de activitate de 1,25) este interpretat ca anormal. Tiamina sau esterii pirofosforilați ai tiaminei din ser sau sânge pot fi de asemenea măsurați prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) pentru a detecta deficitul.

TRATAMENT **Deficitul de tiamină**

În deficitul acut de tiamină cu semne cardiovasculare sau neurologice, ar trebui administrate parenteral 100 mg/zi de tiamină timp de 7 zile, urmate de 10 mg/zi per os până la recuperarea totală. Ameliorarea cardiovasculară sau a oftalmoplegiei apare în primele 24 de ore. Celelalte manifestări se remit gradat, cu toate că psihoza din sindromul Wernicke-Korsakoff ar putea să fie permanentă sau să persiste câteva luni.

Toxicitatea

Cu toate că anafilaxia a fost raportată după doze mari de tiamină, nu s-au înregistrat efecte adverse după doze mari provenite din alimentație sau din suplimente. Suplimentele cu tiamină ar putea fi cumpărate fără rețetă medicală în doze de până la 50 mg/zi.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B_2)

Riboflavina este importantă în metabolismul grăsimilor, al carbohidraților și al proteinelor, reflectând rolul ei de

coenzimă respiratorie și de donor de electroni. Enzimele ce conțin flavin adenin dinucleotid (FAD) sau flavin mononucleotid (FMN) ca grupuri prostetice sunt cunoscute ca *flavoenzime* (de exemplu, dehidrogenaza acid succinică, monoamin oxidaza, glutation reductaza). FAD este un cofactor pentru metiltetrahidrofolat reductaza și, de aceea, modulează metabolismul homocisteinei. De asemenea, vitamina joacă un rol în metabolismul medicamentelor și al steroizilor, inclusiv în reacțiile de detoxificare.

Deficitul și excesul

Deficitul de riboflavină apare aproape întotdeauna din cauza deficitului alimentar. Laptele și alte produse din lapte, pâinea îmbogățită și cerealele sunt sursele alimentare cele mai importante ce conțin riboflavină în Statele Unite, deși carnea macră, peștele, ouăle, broccoli și legumele sunt, de asemenea, surse bune. Riboflavina este extrem de sensibilă la lumină și laptele ar trebui depozitat în containere cu protecție împotriva fotodegradării. Diagnosticul de laborator al deficitului de riboflavină poate fi efectuat prin măsurarea eritrocitelor sau a concentrațiilor urinare de riboflavină sau prin măsurarea activității glutation reductazei eritrocitare, cu și fără FAD adăugat. Deoarece capacitatea tractului gastrointestinal de a absorbi riboflavină este limitată (aproximativ 20 mg se administrează într-o singură doză), toxicitatea riboflavinei nu a fost descrisă.

NIACINA (VITAMINA B_3)

Termenul *niacină* se referă la acidul nicotinic și nicotinamidă, precum și la derivatele lor biologic active. Acidul nicotinic și nicotinamida servesc ca precursori pentru două coenzime, nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) și NAD fosfat (NADP), importante în numeroase reacții de oxidare și în reacții de reducere din corp. În plus, NAD și NADP sunt active în reacțiile de transfer între adenin difosfat-riboză implicate în repararea ADN-ului și a mobilizării calciului.

Metabolism și necesar

Acidul nicotinic și nicotinamida sunt absorbite bine la nivelul stomacului și al intestinului subțire. Biodisponibilitatea niacinei este mare în fasole, lapte, carne și ouă; biodisponibilitatea în boabele de cereale este redusă. Cum făina este bogată în niacină „liberă" (de exemplu, forma non-coenzimă), biodisponibilitatea este excelentă. Consumul mediu de niacină în Statele Unite depășește considerabil cantitatea alimentară recomandată (RDA).

Aminoacidul triptofan poate fi convertit la niacină cu o eficiență de 60:1 după greutate. Astfel, RDA în cazul niacinei este exprimată în echivalenți ai niacinei. O conversie mai mică a triptofanului în niacină apare în deficitul de vitamina B_6 și/sau de riboflavină și în prezența izoniazidei. Produșii urinari de excreție ai niacinei includ 2-pyridon și 2-metil nicotinamid, măsurători folosite în diagnosticul deficitului de niacină.

Deficitul

Deficitul de niacină produce pelagră, întâlnită cel mai adesea la populațiile cu o alimentație bazată pe porumb în zone din China, Africa și India. Pelagra în America de Nord este găsită în principal printre alcoolici, la pacienții cu defecte congenitale ale absorbției intestinale și renale ale triptofanului (boala Hartnup) și la pacienții cu sindrom carcinoid (Cap. 52), la care există o conversie crescută a triptofanului în serotonină. În cazul foametei sau al populațiilor migrate, apariția pelagrei este rezultatul lipsei totale a niacinei, dar și al deficitului de micronutrimente necesare pentru conversia triptofanului în niacină (de exemplu, fier, riboflavină și piridoxină). Simptomele timpurii ale pelagrei includ pierderea apetitului, slăbiciune generalizată și iritabilitate, durere abdominală și vărsături. Apare apoi glosita de culoare roșu-aprins, urmată de o erupție caracteristică pigmentată și descuamativă, în special la nivelul zonelor expuse la soare. Această erupție este cunoscută drept *colierul lui Casal* datorită formei de inel în jurul gâtului; apare în cazurile grave. Vaginita și esofagita pot, de asemenea, să apară. Diareea (în parte din cauza proctitei și în parte din cauza malabsorbției), depresia, crizele epileptice și demența fac parte din manifestările pelagrei – cei patru *D*: *d*ermatită, *d*iaree și *d*emență ce duc la *d*eces.

TRATAMENT Pelagra

Tratamentul pelagrei constă în suplimentarea orală cu 100-200 mg de nicotinamidă sau acid nicotinic de trei ori pe zi, timp de 5 zile. Doze mari de acid nicotinic (2 g/zi într-o formulă cu eliberare gradată) sunt utilizate în tratamentul nivelurilor ridicate de colesterol și trigliceride și/sau în cazul nivelului scăzut al lipoproteinelor cu densitate crescută (HDL).

Toxicitatea

Eritemul mediat de prostaglandine din cauza legării vitaminei la un receptor legat la o proteină G a fost observat la o doză zilnică nu mai mare de 50 mg de niacină administrat ca supliment sau ca tratament pentru dislipidemie. Nu există nicio dovadă a toxicității cu niacină din sursele alimentare. Eritemul apare întotdeauna la nivelul feței și poate fi însoțit de piele uscată, prurit, parestezii și cefalee. Preparatele farmaceutice cu acid nicotinic combinat cu laropiprant, un antagonist selectiv al receptorului 1 al prostaglandinei D_2 sau tratamentul cu aspirină poate ameliora aceste simptome. Eritemul este cauzat de tahifilaxie și adesea se ameliorează în timp. Greața, vărsăturile și durerea abdominală apar de asemenea la doze similare de niacină. Toxicitatea hepatică este cea mai serioasă reacție toxică cauzată de niacină;

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

icterul apare împreună cu niveluri ridicate de aspartat aminotransferază (AST) și alanin aminotransferază (ALT). Au fost raportate câteva cazuri de hepatită fulminantă la doze de 3-9 g/zi ce au necesitat transplant de ficat. Alte reacții toxice includ intoleranță la glucoză, hiperuricemie, edem macular și chisturi maculare. Combinațiile dintre acidul nicotinic folosit pentru dislipidemie și inhibitorii reductazei 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) ar putea crește riscul de rabdomioliză. Limita superioară a consumului zilnic de niacină a fost stabilită la 35 mg. Cu toate acestea, această limită superioară nu se referă la utilizarea terapeutică a niacinei.

PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

Vitamina B_6 se referă la o familie de compuși care include piridoxina, piridoxamina și derivatele lor 5`-fosfat. 5`-piridoxal fosfatul (PLP) este un cofactor pentru mai mult de 100 de enzime implicate în metabolismul aminoacizilor. Vitamina B_6 este implicată, de asemenea, în sinteza hemului și a neurotransmițătorilor și în metabolismul glicogenului, al lipidelor, al steroizilor, al bazelor sfingoide și al câtorva vitamine, inclusiv conversia triptofanului la niacină.

Surse alimentare

Plantele conțin vitamina B_6 în formă de piridoxină, în timp ce țesutul animal conține PLP și piridoxamin fosfat. Vitamina B_6 din plante este mai puțin biodisponibilă decât cea din țesuturile animale. Sursele de alimente bogate în vitamină B_6 includ legume, alune, tărâțe de grâu și carne, deși se găsește în toate grupele de alimente.

Deficitul

Simptomele deficitului de vitamina B_6 includ modificări epiteliale, întâlnite frecvent și în deficiențe ale altor vitamine B. În plus, deficitul sever de vitamină B_6 poate duce la neuropatie periferică, electroencefalograme anormale și schimbări de personalitate ce includ depresia și confuzia. La copii, au fost raportate diarea, crizele epileptice și anemia. Anemia microcitară hipocromă apare din cauza sintezei scăzute de hemoglobină, întrucât prima enzimă implicată în biosinteza hemului (aminolevulinate sintaza) necesită cofactorul PLP. În anumite cazuri, a fost raportată disfuncția trombocitelor. Cum vitamina B_6 este necesară pentru conversia homocisteinei la cistationină, este posibil ca deficitul cronic de grad scăzut al vitaminei B_6 ar putea cauza hiperhomocisteinemie și un risc crescut de boală cardiovasculară. Independent de homocisteină, niveluri scăzute ale vitaminei B_6 circulante au fost asociate cu inflamația și cu niveluri ridicate ale proteinei C reactive.

Anumite medicamente, precum izoniazida, L-dopa, penicilamina și cicloserina, interacționează cu PLP din cauza unei reacții cu grupările carbonil. Piridoxina ar trebui administrată concomitent cu izoniazida pentru a evita neuropatia. Creșterea raportului AST/ALT ce apare în boala hepatică alcoolică reflectă dependența relativă a vitaminei B_6 de ALT. Sindroamele dependente de vitamina B_6 ce necesită doze farmacologice de vitamină B_6 sunt rare; ele includ deficitul cistationin β sintazei, anemii ce răspund la piridoxină (în primul rând sideroblastice) și atrofie circulară cu degenerescență corioretiniană din cauza activității scăzute a enzimei mitocondriale ornitin aminotransferaza. În aceste situații, o doză de 100-200 mg/zi de vitamină B_6 per os este necesară ca tratament.

Doze mari de vitamină B_6 au fost folosite pentru a trata sindromul canalului carpian, sindromul premenstrual, schizofrenia, autismul și neuropatia diabetică, dar nu s-a observat a fi eficiente.

Diagnosticul de laborator al deficitului de vitamină B_6 este în general pus pe baza valorilor PLP mici din plasmă (< 20 nmol/L). Tratamentul deficitului de vitamină B_6 este făcut cu 50 mg/zi; doze mai mari de 100-200 mg/zi sunt administrate dacă deficitul este legat de utilizarea unor medicamente. Vitamina B_6 nu ar trebui administrată cu L-dopa, deoarece vitamina interferează cu activitatea acestui medicament.

Toxicitatea

Limita superioară sigură a vitaminei B_6 a fost stabilită la 100 mg/zi, cu toate că nu a fost asociat niciun efect advers în urma consumului ridicat de vitamină B_6 provenită doar din sursele alimentare. Când apare toxicitatea, cauzează o neuropatie senzorială severă, lăsând pacienții în imposibilitatea de a merge. Au fost raportate câteva cazuri de fotosensibilitate și de dermatită.

FOLATUL, VITAMINA B_{12}

Folații sunt compuși înrudiți ce construiesc pe structura unui acid pteroiglutamic. Forma biologic activă a folatului este redusă (dihidro- și tetrahidrofolatul) și conține un grup metil ce va fi donat uridilatului pentru a forma timidilat, etapa de limitare a ratei de sinteză a ADN-ului. Folații sunt, de asemenea, implicați în sinteza purinei și a metioninei, și în dezvoltarea sistemului nervos. Deficitul de folat în timpul sarcinii poate determina spina bifida și alte defecte de tub neural la copil. Cu toate acestea, cea mai des întâlnită manifestare a deficitului de folat este anemia megaloblastică din cauza scurtării timidilatului. Deficitul de folat este rar datorită suplimentării alimentare cu folat. Folații sunt găsiți în orice tip de hrană, dar sunt necesari în special în stabilirea turnover-ului crescut al eritrocitelor întâlnit în anemia hemolitică sau în creșterea rapidă precum cea din sarcină.

Vitamina B_{12} sau cobalamina se găsește într-o varietate de forme ce au toate un atom de cobalt în cadrul unui inel corinic. Forma 2-deoxiadenozil este localizată la nivel mitocondrial și este un cofactor al metilmalonil coenzima A mutazei, ce este implicată în sinteza mielinei și în alte

Scanned with OKEN Scanner

reacții. Metilcobalamina este un cofactor pentru metionin sintază și participă la reducerea și metilarea folatului pentru a dona o grupare metil pentru sinteza timidilatului. Vitamina B_{12} se găsește doar în carne, pește și produse din lapte, nu în vegetale. Absorbția ei este mediată de factori intrinseci produși de celulele parietale de la nivelul stomacului și complexul factorului B_{12} intrinsec este absorbit la nivelul ileonului terminal. Gastrita și blocantele acidului gastric pot inhiba producerea factorului intrinsec. Bolile ileonului terminal ar putea, de asemenea, inhiba absorbția. Deoarece folatul corectează anemia din deficitul de B_{12}, suplimentarea alimentelor cu folat a redus de asemenea detectarea deficitului de B_{12} din simptomele anemiei. În consecință, este mai întâlnită situația în care se detectează deficitul de B_{12} la pacienții în vârstă cu dificultăți de echilibru din cauza demielinizării cordoanelor posterioare, deficitul de B_{12} fiind de asemenea o cauză reversibilă de demență.

VITAMINA C

Acidul ascorbic și produsul său oxidat acidul dehidroascorbic sunt biologic activi. Acțiunea vitaminei C include activitatea antioxidantă, promovarea absorbției fierului nonhem, biosinteza carnitinei, conversia dopaminei la norepinefrină și sinteza mai multor hormoni. Vitamina C este, de asemenea, importantă în metabolismul țesutului conjunctiv și cross-linking (hidroxilarea prolinei), și este o componentă a multor sisteme enzimatice ce metabolizează medicamentele, în particular a sistemului oxidativ cu funcție mixtă.

Absorbția și sursele alimentare

Vitamina C poate fi absorbită aproape în totalitate dacă este administrată < 100 mg într-o singură doză; cu toate acestea, se absoarbe doar 50% sau mai puțin la o doză > 1 g. Degradarea îmbunătățită și excreția fecală și urinară a vitaminei C apare la cantități mari consumate.

Surse alimentare bogate în vitamină C includ citricele, legumele verzi (în special broccoli), roșiile și cartofii. Consumul a cinci porții de fructe și legume pe zi furnizează vitamină C în exces față de RDA care, în cazul bărbaților, este de 90 mg/zi și în cel al femeilor, de 75 mg/zi. În plus, aproximativ 40% din populația Statelor Unite consumă vitamina C ca supliment alimentar în care „formele naturale" ale vitaminei nu sunt mai biodisponibile decât formele sintetice. Fumatul, hemodializa, sarcina și stresul (de exemplu, infecție, traumatism) par să crească necesitățile de vitamină C.

Deficitul

Deficitul de vitamină C cauzează scorbut. În Satele Unite, această afecțiune apare în principal printre săraci și vârstnici, la alcoolicii ce consumă < 10 mg/zi de vitamină C și la persoanele cu diete macrobiotice. Deficitul de vitamină C poate să apară, de asemenea, la adulții tineri ce au o dietă sever dezechilibrată. Pe lângă oboseala generalizată, simptomele din scorbut reflectă în principal formarea deteriorată a țesutului conjunctiv matur și include sângerarea la nivelul pielii (peteșii, echimoze, hemoragii perifoliculare); gingii inflamate și sângerânde și manifestări ale sângerării la nivelul articulațiilor, al cavității peritoneale, al pericardului și la nivelul glandelor suprarenale. La copii, deficitul de vitamină C poate cauza o creștere osoasă defectuoasă. Diagnosticul de laborator al deficitului de vitamină C se pune pe baza nivelurilor scăzute ale plasmei sau ale leucocitelor.

Administrarea de vitamină C (200 mg/zi) ameliorează simptomele scorbutului în câteva zile. Suplimentarea cu doze mari de vitamină C (de exemplu, 1-2 g/zi) ar putea scădea ușor simptomele și durata infecțiilor de tract respirator superior. S-a observat că suplimentarea cu vitamină C este benefică în sindromul Chédiak-Higashi și în osteogeneza imperfectă. Dietele bogate în vitamină C au fost declarate că scad incidența unor anumite cancere, în special a celor de esofag și gastrice. Dacă se dovedește, acest efect s-ar putea datora faptului că vitamina C poate preveni conversia nitriților și a aminelor secundare în nitrozamine cancerigene. Cu toate acestea, un studiu intervențional din China nu a arătat că vitamina C are un rol protectiv. S-a sugerat că acidul ascorbic administrat parenteral are un rol terapeutic potențial în tratamentul cancerelor avansate.

Toxicitatea

Consumul a >2 g de vitamină C într-o singură doză ar putea cauza durere abdominală, diaree și greață. Cum vitamina C ar putea fi metabolizată la oxalat, se ridică problema dacă suplimentarea cronică cu vitamină C în doză mare ar putea crește prevalența litiazei renale. Cu toate acestea, nu s-a putut demonstra acest lucru în câteva studii, cu excepția pacienților cu boală renală preexistentă. Astfel, pacienții cu istoric de litiază renală trebuie sfătuiți să nu consume cantități mari de vitamină C. Este un risc nedovedit, dar posibil, ca dozele cronice mari de vitamină C să susțină supraîncărcarea cu fier la pacienții care iau suplimente cu fier. Doze mari de vitamină C pot induce hemoliză la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenaza și doze >1 g/zi ar putea cauza reacții guaiac fals-negative și ar putea interfera cu testele pentru glucoza urinară. Doze mari ar putea interfera cu anumite medicamente (de exemplu, bortezomib la pacienții cu mielom).

BIOTINA

Biotina este o vitamină hidrosolubilă ce joacă un rol în expresia genelor, gluconeogeneză și în sinteza acizilor grași; este un transportor al CO_2 la suprafața enzimelor carboxilaze citosolice și mitocondriale. Vitamina funcționează, de asemenea, în catabolismul unor aminoacizi specifici (de exemplu, leucină). Surse alimentare excelente de biotină includ organele de animale precum ficatul sau rinichii, soia,

fasolea, drojdia și gălbenușul de ou; cu toate acestea, albușul de ou conține proteina avidină, ce leagă puternic vitamina și îi reduce biodisponibilitatea.

Deficitul de biotină din cauza unui consum scăzut este rar; mai degrabă, deficitul apare din cauza unor erori genetice legate de metabolism. Deficitul de biotină a fost indus experimental printr-o alimentație cu albușuri de ou la pacienți cu intestin scurtat ce au primit nutriție parenterală fără biotină. La adulți, deficitul de biotină prezintă modificări mentale (depresie, halucinații), parestezii, anorexie și greață. Poate să apară o erupție descuamativă, seboreică și eritematoasă în jurul ochilor, nasului și a gurii și de asemenea la nivelul extremităților. La copii, deficitul de biotină se prezintă prin hipotonie, letargie și apatie. În plus, copiii pot să dezvolte alopecie și o erupție caracteristică ce afectează urechile. Diagnosticul de laborator al deficitului de biotină poate fi stabilit pe baza unei concentrații scăzute în urină sau printr-o excreție urinară crescută a acidului 3-hidroxiisovaleric după administrarea de leucină. Tratamentul necesită doze farmacologice de biotină, utilizându-se până la 10 mg/zi. Nu se cunoaște nici un efect toxic.

ACIDUL PANTOTENIC (VITAMINA B_5)

Acidul pantotenic este un compus al coenzimei A și a fosfopantetinei, ce sunt implicate în metabolismul acizilor grași și în sinteza colesterolului, a hormonilor steroidieni și a tuturor compușilor formați din unități isoprenoide. În plus, acidul pantotenic este implicat în acetilarea proteinelor. Vitamina este excretată în urină și diagnosticul de laborator al deficitului este făcut pe baza nivelurilor urinare scăzute ale vitaminei.

Vitamina este ubicuitară în sursele alimentare. Ficatul, drojdia, gălbenușul de ou, cerealele integrale și legumele sunt în particular surse bogate. Deficitul de acid pantotenic la om a fost demonstrat doar experimental printr-o dietă scăzută în acid pantotenic sau prin administrarea unui antagonist specific al acidului pantotenic. Simptomele deficitului de acid pantotenic sunt nespecifice și includ tulburări gastrointestinale, depresie, crampe musculare, parestezii, ataxie și hipoglicemie. Deficitul de acid pantotenic se crede că a produs sindromul „picioarelor care ard" observat la prizonierii din Al Doilea Război Mondial.

COLINA

Colina este un precursor al aceticolinei, al fosfolipidelor și al betainei. Colina este necesară pentru integritatea structurală a membranei celulare, neurotransmisia colinergică, metabolismul lipidelor, al colesterolului și al grupărilor metil, și pentru semnalizarea transmembranară. Recent, doza recomandată a fost stabilită la 550 mg/zi pentru bărbați și 425 mg/zi pentru femei, cu toate că anumite polimorfisme genetice pot crește necesarul. Colina este considerată un nutriment „condițional esențial" în care sinteza *de novo* apare la nivelul ficatului și este mai redusă față de nevoile de vitamină ce apar doar în anumite situații de stres (de exemplu, boala hepatică alcoolică). Necesarul alimentar de colină depinde de statusul altor donori de grupare metil (folatul, vitamina B_{12} și metionina) și astfel variază considerabil. Colina este distribuită pe scară largă în alimente (de exemplu, gălbenuș de ou, germeni de grâu, organe de animale, lapte) sub formă de lecitină (fosfatidilcolină). Deficitul de colină a apărut la pacienții care au primit nutriție parenterală fără colină. Deficitul se manifestă prin ficat gras, niveluri crescute ale transaminazelor și afectarea musculaturii scheletice cu valori crescute ale creatin fosfokinazei. Diagnosticul deficitului de colină se bazează în prezent pe nivelul plasmatic scăzut, cu toate că anumite condiții nespecifice (de exemplu, efort intens) ar putea suprima nivelurile plasmatice.

Toxicitatea colinei se manifestă prin hipotensiune arterială, transpirații pe cale colinergică, diaree, salivație și miros de pește al corpului. Limita superioară pentru colină a fost stabilită la 3,5 g/zi. Ca tratament, colina a fost propusă în cazul pacienților cu demență și al celor cu risc crescut de boli cardiovasculare, datorită abilității ei de a scădea nivelul colesterolului și al homocisteinei. Cu toate acestea, astfel de beneficii nu au fost clar documentate. Dietele cu restricție de colină și betaină au valoare terapeutică în trimetilaminurie (sindromul mirosului de pește).

FLAVONOIDELE

Flavonoidele constituie o familie mare de polifenoli ce contribuie la aroma, gustul și culoarea fructelor și a legumelor. Grupurile mari de flavonoide alimentare includ antocianidinele din fructele de pădure, catechinele din ceaiul verde și ciocolată, flavonolii (de exemplu, quercitina) din broccoli, varza creață, praz, ceapă și din coaja strugurilor și a merelor, și izoflavonele (de exemplu, genisteină) din legume. Izoflavonele au o biodisponibilitate scăzută și sunt parțial metabolizate de flora intestinală. Consumul alimentar de flavonoide este estimat între 10 și 100 mg/zi, cu toate că acest lucru este cu siguranță subestimat din cauza lipsei de informații asupra concentrațiilor lor din multe alimente. S-a demonstrat că anumite flavonoide au proprietăți antioxidante și au rol în semnalizarea celulară. Din studiile epidemiologice observaționale și din studiile clinice limitate pe oameni și animale s-a demonstrat că flavonoidele joacă un rol în prevenția mai multor boli cronice, inclusiv boli neurodegenerative, diabet și osteoporoză. Nu s-a demonstrat încă cel mai important rol și nici utilizarea compușilor împotriva afecțiunilor întâlnite la oameni.

VITAMINA A

Vitamina A, în sensul ei strict, se referă la retinol. Cu toate acestea, metaboliții oxidați, retinaldehida și acidul retinoic, sunt de asemenea compuși activi biologic. Termenul de

Scanned with OKEN Scanner

retinoizi include toate moleculele (inclusiv moleculele sintetice) înrudite chimic cu retinolul. Retinaldehida (11-*cis*) este forma esențială a vitaminei A necesară pentru vederea normală, pe când acidul retinoic este necesar pentru morfogeneza normală, creșterea și diferențierea celulară. Acidul retinoic nu are funcție în vedere și, opus retinolului, nu este implicat în reproducere. Vitamina A joacă, de asemenea, un rol în utilizarea fierului, în imunitatea umorală, în imunitatea mediată de celulele T, în activitatea celulelor natural killer și în fagocitoză. Vitamina A este disponibilă pe piață în forme esterificate (de exemplu, acetat, palmitat) deoarece este mai stabil ca ester.

Sunt mai mult de 600 de carotenoizi în natură și aproximativ 50 dintre ei pot fi metabolizați la vitamina A. β-carotenul este cel mai întâlnit carotenoid din alimentație și are activitatea de provitamină A. La oameni, fracțiuni semnificative de carotenoizi sunt absorbite întregi și sunt depozitate în ficat sau grăsime. Se estimează că 12 μg sau mai mult (interval între 4 și 27 μg) de β-caroteni trans din alimentație sunt echivalate cu activitatea a 1 μg de retinol, pe când 24 μg sau mai mult din alți carotenoizi ai provitaminei A din alimentație (de exemplu, criptoxantina, α-carotenul) sunt echivalente cu activitatea a 1 μg de retinol. Raportul dintre vitamina A și suplimentul de β-caroten dintr-o soluție uleioasă este de 2:1.

Metabolismul

Ficatul conține aproximativ 90% din rezervele de vitamină A și secretă vitamină A sub formă retinol, ce este legat de proteina de legare a retinolului. Când s-a întâmplat acest lucru, complexul proteic ce leagă proteina interacționează cu o proteină secundară, transtiretina. Acest complex trimolecular împiedică filtrarea vitaminei A de glomerulii renali pentru a proteja organismul împotriva toxicității retinolului și de a permite retinolului să fie preluat de un receptor de suprafață ce recunoaște proteina de legare a retinolului. O anumită cantitate de vitamină A ajunge la nivelul celulelor periferice chiar dacă nu este legată de proteina ce leagă retinolul. După ce retinolul este internalizat de celulă, va fi legat de o serie de proteine ce leagă retinolul, care funcționează prin sechestrarea și transportul substanțelor, precum și co-ligand în reacțiile enzimatice. Anumite celule conțin, de asemenea, proteine ce leagă acidul retinoic, cu funcții de sechestrare, dar și transportă acidul retinoic la nivelul nucleului și activează metabolismul lui.

Acidul retinoic este un ligand pentru anumiți receptori ce acționează ca factori de transcripție. Două familii de receptori (receptorii RAR și RXR) sunt activi în transcripția genelor mediată de retinoid. Receptorii retinoizi reglează transcripția prin legarea complexele dimerice la sit-uri ADN specifice, componenta de răspuns a acidului retinoic, la nivelul genei țintă. Receptorii pot fie să stimuleze, fie să represeze expresia genelor ca răspuns față de liganzii lor. RAR leagă acizii retinoici trans și 9-*cis*-acid retinoic, pe când RXR leagă doar 9-*cis*-acid retinoic.

Receptorii retinoizi joacă un rol important în controlul proliferării și al diferențierii celulare. Acidul retinoic este folositor în tratamentul leucemiei promielocitare și, de asemenea, în tratamentul acneei cistice, deoarece inhibă keratinizarea, scade secreția de sebum și poate modifica reacția inflamatorie. RXR dimerizează cu alți receptori nucleari pentru rolul de coreglatori ai genelor ce răspund la retinoizi, la hormonii tiroidieni și la calcitriol. Agoniștii RXR induc sensibilitate la insulină experimental, probabil deoarece RXR este un cofactor pentru receptorii de proliferare a peroxizomilor activați (PPAR), ce sunt ținte pentru medicamentele tiazolidindione precum rosiglitazon și troglitazon.

Sursele alimentare

Activitatea retinolului echivalentă (RAE) este folosită pentru a exprima valoarea vitaminei A din alimente. O RAE este definită ca 1 μg de retinol (0,003491 mmol), 12 μg de β-caroten și 24 μg de alți carotenoizi ai provitaminei A. În sursele literare vechi, vitamina A a fost adesea exprimată în unități internaționale (UI), cu 1 μg de retinol egal cu 3,33 UI de retinol și 20 UI de β-caroten, dar aceste unități nu se mai folosesc în prezent.

Ficatul, peștele și ouăle sunt surse alimentare excelente de vitamină A preformată; sursele vegetale de carotenoizi ai provitaminei A includ fructele și legumele de culoare verde închis și puternic colorate. Gătirea moderată a legumelor îmbunătățește eliberarea carotenoizilor pentru asimilarea la nivelul intestinului. Absorbția carotenoizilor este, de asemenea, ajutată de unele grăsimi din hrană. Sugarii sunt în particular susceptibili să aibă un deficit de vitamină A deoarece nici suptul și nici laptele de vacă nu oferă suficientă vitamină A pentru a preveni deficitul. În țările în curs de dezvoltare, deficitul alimentar cronic este cauza principală a deficitului de vitamină A și este exacerbat de infecții. În copilăria mică, deficitul de vitamină A este cauzat de un consum neadecvat de alimente de origine animală și uleiuri comestibile, ambele fiind scumpe, împreună cu indisponibilitatea sezonieră a legumelor și a fructelor și a lipsei de produse alimentare fortificate. Deficitul de zinc concomitent poate să intervină în mobilizarea vitaminei A din depozitele de la nivelul ficatului. Alcoolul interferează în conversia retinolului în retinaldehidă la nivelul ochiului prin competiție cu alcool (retinol) dehidrogenaza. Medicamentele ce interferează cu absorbția vitaminei A includ uleiul mineral, neomicina și colestiramina.

Deficitul

Deficitul de vitamină A este endemic în zonele unde alimentele sunt puține, în special în sudul Asiei, în Africa sub-sahariană, în anumite zone din America Latină și din Pacificul de Vest, inclusiv zone din China. Statusul vitaminei A este de obicei evaluat prin măsurarea retinolului seric [interval normal: 1,05-3,50 μmol/L (30-100 μg/dL)] sau a retinolului din sângele periferic sau

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

prin teste de adaptare la întuneric. Există metode izotopice stabile sau biopsie invazivă a ficatului pentru a estima depozitele totale de vitamină A din corp. Pe baza deficitului seric de retinol [< 0,70 μmol/L (20 μg/dL)], există > 90 de milioane de preșcolari cu deficit de vitamină A, din care > 4 milioane au manifestări oculare și anume *xeroftalmie*. Această afecțiune include stadii moderate de orbire nocturnă și de xeroză conjunctivală (uscăciune) cu pete Bitot (cu cicatrici de epiteliu keratinizat pe scleră), precum și ulcerație și necroză corneeană rară, potențial urmată de orbire. Keratomalacia (înmuierea corneei) duce la cicatrici corneene ce produc orbire la cel puțin un sfert de milion de copii în fiecare an și este asociată cu o rată de fatalitate de 4-25%. Cu toate acestea, deficitul de vitamină A în orice stadiu are un risc crescut de mortalitate prin diaree, dizenterie, pojar, malarie și boli respiratorii. Deficitul de vitamină A poate compromite bariera imunologică înnăscută și pe cea dobândită în fața infecțiilor. Suplimentarea cu vitamină A poate să scadă puternic mortalitatea la copii (23-34% în medie) în zone unde deficitul este frecvent. Aproximativ 10% dintre gravidele din zonele cu subnutriție dezvoltă de asemenea orbire nocturnă, evaluată prin istoric, în a doua jumătate a sarcinii și acest deficit moderat de vitamină A este asociat cu un risc crescut de infecții și mortalitate materne.

TRATAMENT **Deficitul de vitamină A**

Orice stadiu de xeroftalmie ar trebui tratat cu 60 mg de vitamină A în soluție uleioasă, de obicei în capsule gelatinoase moi. Aceeași doză este repetată la o zi și la 14 zile. Dozele ar trebui reduse la jumătate pentru pacienții cu vârsta de 6-11 luni. Mamele cu orbire nocturnă sau pete Bitot ar trebui să ia vitamină A per os, fie 3 mg pe zi, fie 7,5 mg de două ori pe săptămână, 3 luni. Aceste tratamente sunt eficiente, mai puțin scumpe și mai disponibile decât vitamina A hidrosolubilă injectabilă. O abordare comună în prevenire sunt suplimentele la copiii mici, în zonele cu risc crescut, cu 60 mg la fiecare 4-6 luni, cu jumătate de doză administrată la copii de 6-11 luni.

Deficitul de vitamină A necomplicat apare rar în țările industrializate. Un grup cu risc crescut, copiii născuți cu o greutate extrem de mică (< 1 000 g), ar putea avea un deficit de vitamină A și ar trebui să li se administreze suplimente de 1 500 μg (sau RAE) de vitamină A de trei ori pe săptămână, timp de 4 săptămâni. Rujeola severă în orice societate poate duce la deficit de vitamină A secundară. Copiii cu rujeolă spitalizați ar trebui să primească două doze de 60 mg de vitamină A în două zile consecutive. Deficitul de vitamină A apare cel mai frecvent la pacienții cu malabsorbție (de exemplu, boală celiacă, sindrom de intestin scurt) ce au o adaptare la întuneric anormală sau simptome de orbire nocturnă fără alte modificări oculare. Tipic, astfel de pacienți sunt tratați 30 de zile cu 15 mg/zi de vitamină A hidrosolubilă. Acest tratament este urmat de o doză de întreținere mai mică, cu o cantitate exactă determinată prin monitorizarea retinolului seric.

Nu sunt semne sau simptome specifice ce rezultă din deficitul de carotenoizi. S-a postulat că β-carotenul ar fi o substanță chimiopreventivă eficientă a cancerului datorită numeroaselor studii epidemiologice ce au arătat că o dietă bogată în β-caroteni este asociată cu o incidență scăzută a cancerului la nivel respirator și digestiv. Cu toate acestea, studiile intervenționale la fumători au observat că tratamentul cu doze mari de β-caroteni a rezultat de fapt într-o creștere a numărului de cancere de plămâni față de tratamentul cu placebo. Carotenoizii non-provitamină A, precum luteina și zeaxantina, oferă protecție împotriva degenerescenței maculare și au fost întreprinse studii intervenționale la scară largă pentru a testa această ipoteză. Carotenoidul nonprovitamină A licopena a fost propus pentru protecția împotriva cancerului de prostată. Cu toate acestea, eficacitatea acestor substanțe nu a fost dovedită prin studii intervenționale și mecanismul ce stă la baza activității biologice presupuse este necunoscut.

Metode selective de încrucișare a plantelor ce au dus la un conținut mai mare de provitamină A în alimentele de bază ar putea îmbunătăți malnutriția cu vitamină A în țările cu venituri mici. Mai mult de atât, un aliment modificat genetic și dezvoltat recent (orezul auriu) a arătat o rată mai bună de conversie a β-carotenilor în vitamină A de aproximativ 3:1.

Toxicitatea

Toxicitatea acută a vitaminei A a fost prima observată la exploratorii din zonele arctice ce au mâncat ficat de urs polar și a fost, de asemenea, întâlnită după administrarea a 150 mg la adulți sau 100 mg la copii. Toxicitatea acută se manifestă prin creșterea presiunii intracraniene, vertij, diplopie, fontanele bombate la copii, crize epileptice și dermatită exfoliativă; poate duce la moarte. În cazul sugarilor tratați pentru deficitul de vitamină A conform protocoalelor prezentate mai devreme, bombarea tranzitorie a fontanelelor apare la 2% dintre ei și greața tranzitorie, vărsăturile și cefaleea apar la 5% dintre preșcolari. Intoxicația cronică cu vitamina A este o preocupare importantă în țările industrializate și a fost observată la adulții normali ce ingerează 15 mg/zi și la copii ce ingerează 6 mg/zi de vitamină A în timpul unei perioade de câteva luni. Manifestările includ piele uscată, cheiloză, glosită, vărsături, alopecie, demineralizare osoasă și durere, hipercalcemie, hipertrofia ganglionilor limfatici, hiperlipidemie, amenoree și manifestări de pseudotumor cerebri cu creșterea presiunii intracraniene și edem papilar. Fibroza hepatică cu hipertensiunea portală și demineralizarea osoasă pot să apară în urma intoxicației cronice cu vitamina A. Când se administrează gravidelor prea

multă vitamină A, malformațiile congenitale ce apar includ avortul spontan, anomaliile craniofaciale și afecțiuni valvulare. În sarcină, doza zilnică de vitamină A nu ar trebui să depășească 3 mg. Derivații retinoizi disponibili pe piață sunt de asemenea toxici, inclusiv acidul 13-*cis*-retinoic, ce a fost asociat cu malformații congenitale. Ca rezultat, contracepția ar trebui continuată cel puțin un an și posibil mai mult în cazul femeilor ce au luat acid 12-*cis*-retinoic.

În cazul copiilor malnutriți, suplimentele cu vitamină A (100 000-200 000 UI) administrate în funcție de vârstă, în câteva rânduri, la un interval de peste 2 ani sunt considerate că amplifică efectele nespecifice ale vaccinurilor. Cu toate acestea, din motive necunoscute, ar putea exista un efect negativ asupra mortalității în cazul fetelor incomplet vaccinate.

Doze mari de carotenoizi nu dau simptome toxice, dar ar trebui evitate de fumători din cauza riscului crescut de cancer pulmonar. Doze foarte mari de β-caroteni (aproximativ 200 mg/zi) au fost utilizate în tratamentul sau prevenirea erupțiilor cutanate din protoporfiria eritropoietică. Carotenemia, caracterizată prin îngălbenirea pielii (pliuri la nivelul palmelor și al tălpilor), dar fără afectarea sclerelor, ar putea fi prezentă după ingestia a > 30 mg pe zi de β-caroteni. Pacienții hipotiroidieni sunt în particular susceptibili de a dezvolta carotenemie din cauza afectării transformării carotenilor în vitamină A. Reducerea carotenilor din dietă conduce la dispariția pielii galbene și a carotenemiei într-o perioadă de 30-60 de zile.

VITAMINA D

Efectele biologice ale vitaminei D sunt mediate de receptorii vitaminei D, ce se găsesc în majoritatea țesuturilor, astfel mărind potențial activitatea vitaminei D pe aproape toate sistemele celulare și pe toate organele (de exemplu, celulele imunologice, creier, sân, colon și prostată), precum și exercitând efecte endocrine clasice asupra metabolismului calcic și a sănătății osului. Se crede că vitamina D este importantă în menținerea funcției normale a multor țesuturi nonscheletice precum mușchii (inclusiv mușchiul cardiac), funcția imunologică, inflamația, proliferarea celulară și diferențierea. Studiile au arătat că ar fi folositor ca tratament adjuvant în tuberculoză, psoriazis și scleroză multiplă sau în prevenția anumitor cancere. Insuficiența vitaminei D ar putea crește riscul de a face diabet zaharat tip 1, boli cardiovasculare (rezistență la insulină, hipertensiune sau inflamație de grad mic) sau disfuncții ale creierului (de exemplu, depresie). Cu toate acestea, importanța exactă a rolului fiziologic al vitaminei D în aceste afecțiuni nonscheletice nu a fost clarificată.

O sursă majoră de vitamină D este sinteza ei la nivelul pielii, în urma expunerii la radiații ultraviolete tip B (UV-B) (lungime de undă 290-315 nm). Cu excepția peștelui, alimentele (doar dacă sunt fortificate) conțin cantități limitate de vitamină D. Vitamina D_2 (ergocalciferol) este obținută din plante și este forma chimică găsită în unele suplimente.

Deficitul

Statusul vitaminei D a fost evaluat prin măsurarea nivelurilor serice ale 25-hidroxivitamina D ($25[OH]_2$ vitamina D); cu toate acestea, nu există un consens în privința unei metodologii de evaluare uniformă sau asupra nivelurilor serice optime. Nivelul optim ar putea fi, de fapt, diferit, conform bolii țintă. Pe baza datelor epidemiologice și experimentale, un nivel al $25(OH)_2$ vitaminei D >20 ng/mL (≥ 50 nmol/L; pentru a transforma ng/mL în nmol/L, se înmulțește cu 2,496) este suficient pentru sănătatea oaselor. Unii specialiști susțin nivelurile serice mari (de exemplu, > 30 ng/mL) pentru alte puncte finale de dorit ale acțiunii vitaminei D.

Factorii de risc ai deficitului de vitamină D sunt vârsta înaintată, lipsa expunerii la soare, pielea închisă la culoare (în special printre cei ce locuiesc în țările nordice), malabsorbția grăsimii și obezitatea. Rahitismul reprezintă boala clasică a deficitului de vitamină D. Semnele deficitului sunt sensibilitatea musculară, slăbiciunea și durerile osoase. Unele dintre aceste efecte sunt independente de ingerarea calciului.

National Academy of Science din SUA a concluzionat recent că majoritatea nord-americanilor primesc cantități adecvate de vitamină D (RDA = 15 μg/zi sau 600 UI/zi; Cap. 53). Cu toate acestea, în cazul persoanelor cu vârsta peste 70 de ani, RDA este stabilită la 20 μg/zi (800 UI/zi). Consumul de alimente fortificate sau îmbogățite, precum și expunerea moderată la soare ar trebui încurajate în cazul persoanelor aflate la risc de a avea un deficit de vitamină D. Dacă nu poate fi atins un consum adecvat, ar trebui administrate suplimente cu vitamină D, în special iarna. Deficitul de vitamină D poate fi tratat prin administrarea orală a 50 000 UI/săptămână, 6-8 săptămâni, urmată de o doză de întreținere de 800 UI/zi (100 μg/zi) din alimente și suplimente după atingerea unui nivel plasmatic normal. Efectele fiziologice ale vitaminei D_2 și D_3 sunt identice când sunt ingerate timp îndelungat.

Toxicitatea

Limita superioară admisă a fost stabilită la 4 000 UI/zi. Contrar convingerilor anterioare, intoxicația acută cu vitamină D este rară și de obicei este produsă de ingestia necontrolată și excesivă de suplimente sau fortificarea defectuoasă a alimentelor. Plasma bogată în $1,25(OH)_2$ și niveluri crescute ale calciului plasmatic sunt caracteristicile principale ale toxicității. Oprirea suplimentelor cu vitamină D și calciu este obligatorie și ar putea fi necesară tratarea hipercalcemiei.

VITAMINA E

Vitamina E este un nume dat pentru toți stereoizomerii tocoferoli și tocotrienoli, cu toate că doar tocoferolii *RR* satisfac cerințele umane. Vitamina E acționează ca un

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

antioxidant ce desface lanțurile și este un captator eficient de radicali piroxil ce protejează lipoproteinele cu densitată scăzută (LDL) și grăsimile polinesaturate de la nivelul membranelor împotriva oxidării. Un grup de alți antioxidanți (de exemplu, vitamina C, glutationul) și enzime mențin vitamina E la un nivel scăzut. Vitamina E inhibă, de asemenea, sinteza prostaglandinelor și activitatea protein kinazei C și a fosfolipazei A_2.

ABSORBȚIA ȘI METABOLISMUL

După absorbție, vitamina E este preluată din chilomicroni de ficat și o proteină hepatică de transport a α-tocoferolului mediază transportul intracelular al vitaminei E și încorporarea în lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL). Proteina de transport are o afinitate deosebită pentru forma izomerică RRR a α-tocoferolului; astfel, acest izomer natural are activitate biologică mai mare.

Necesarul

Vitamina E se găsește în cantități mari în produsele alimentare, în special în uleiul de floarea soarelui, șofrănaș și germeni de grâu; γ-tocotrienolii sunt în special prezenți în uleiul de soia și de porumb. De asemenea, vitamina E este întâlnită în carne, nuci și cereale, iar cantități mici sunt prezente în fructe și legume. Tabletele cu vitamina E, ce conțin doze de 5-10 mg, sunt ingerate de aproximativ 10% din populația SUA. RDA pentru vitamina E este de 15 mg/zi (34,9 μmol sau 22,5 UI) pentru toți adulții. Dietele bogate în grăsimi polinesaturate pot necesita un aport ușor mai mare de vitamină E.

Deficitul de vitamină E din cauza dietei nu există. Deficitul de vitamină E este întâlnit doar în boli malabsorbtive grave și prelungite, cum ar fi boala celiacă, sau după rezecția intestinului subțire. Copiii cu fibroză chistică sau cu colestază prelungită pot dezvolta o deficiență de vitamină E caracterizată prin areflexie și anemie hemolitică. Copiii cu abetalipoproteinemie nu pot absorbi sau transporta vitamina E și devin deficienți destul de rapid. Există, de asemenea, o formă familială de deficit izolat de vitamină E, cauzat de un defect la nivelul proteinei de transport al α-tocoferolului. Deficitul de vitamină E cauzează degenerarea axonală a axonilor mielinizați mari, ce produce simptome legate de afectarea cordonului posterior și spinocerebeloase. Neuropatia periferică este caracterizată inițial de areflexie, cu progresie spre un mers ataxic, și scăderea percepției vibrațiilor și a poziției. Oftalmoplegia, miopatia scheletică și retinopatia pigmentară pot fi, de asemenea, caracteristici ale deficitului de vitamină E. Deficitul vitaminei E sau deficitul de seleniu al gazdei s-a dovedit a crește numărul unor mutații virale și, prin urmare, al virulenței. Diagnosticul de laborator al deficitului de vitamină E se face pe baza nivelurilor sangvine scăzute de α-tocoferol (< 5 pg/mL sau < 0,8 mg de α-tocoferol per gram de lipide totale).

TRATAMENT **Deficitul de vitamină E**

Deficitul simptomatic de vitamină E ar trebui să fie tratat cu 800-1200 mg de α-tocoferol pe zi. Pacienții cu abetalipoproteinemie ar putea avea nevoie de o doză de până la 5000-7000 mg/zi. Copiii simptomatici cu deficit de vitamină E ar trebui să fie tratați cu 400 mg/zi de esteri hidrosolubili, administrați per os; alternativ, ar putea fi administrați intramuscular 2 mg/kgcorp pe zi. Vitamina E în doze mari protejează împotriva fibroplaziei retrolenticulare induse de oxigen și împotriva displaziei bronhopulmonare precum hemoragia intraventriculară de prematuritate. Se presupune că vitamina E îmbunătățește performanțele sexuale, tratează claudicația intermitentă și poate încetini procesul de îmbătrânire, dar lipsesc dovezi care să susțină aceste ipoteze. Când se administrează în asociere cu alți antioxidanți, vitamina E poate ajuta la prevenirea degenerescenței maculare. S-a demonstrat, în studii controlate, că doze mari (60-800 mg/zi) de vitamină E îmbunătățesc parametrii funcției imunitare și că reduc răcelile la persoanele aflate în centre de îngrijire, dar studiile intervenționale ce au folosit vitamina E pentru a preveni bolile cardiovasculare sau cancerul nu au prezentat o eficacitate, iar la doze > 400 mg/zi, vitamina E poate chiar crește ratele de mortalitate de toate cauzele.

Toxicitatea

Toate formele de vitamină E sunt absorbite și ar putea contribui la toxicitate. *Dozele mari* de vitamina E (> 800 mg/zi) pot reduce agregarea plachetară și pot interfera cu metabolismul vitaminei K și, prin urmare, sunt contraindicate la pacienții care iau warfarină și antiagregante plachetare (cum ar fi aspirina sau clopidogrelul). Greața, flatulența și diareea au fost raportate la doze > 1 g/zi.

VITAMINA K

Sunt două forme naturale de vitamină K: vitamina K_1, cunoscută sub numele de *filochinonă*, găsită în surse vegetale și animale, și vitamina K_2, sau *menachinonă*, care este sintetizată de flora bacteriană și se găsește în țesutul hepatic. Filochinona poate fi transformată în menachinonă în unele organe.

Vitamina K este necesară pentru carboxilarea posttranslațională a acidului glutamic, care este necesară în legarea calciului la proteinele γ-carboxilate, precum protrombina (factorul II), factorii VII, IX și X, proteina C, proteina S și proteine care se găsesc în os (osteocalcina) și în mușchiul neted vascular (de exemplu, proteina Gla de la nivelul matricei). Cu toate acestea, importanța vitaminei K în mineralizarea oaselor și prevenirea calcificării vasculare nu este cunoscută. Medicamente de tip warfarină inhibă

γ-carboxilarea prin prevenirea transformării vitaminei K în forma sa activă, hidrochinona.

Sursele alimentare

Vitamina K se găsește în legumele cu frunze verzi, cum ar fi varza și spanacul, și cantități apreciabile sunt de asemenea prezente în margarină și în ficat. Vitamina K este prezentă în uleiuri vegetale; uleiul de măsline, rapiță și soia sunt surse deosebit de bogate. Aportul mediu zilnic la americani este estimat la aproximativ 100 μg/zi.

Deficitul

Simptomele deficitului de vitamină K sunt cauzate de hemoragie, iar nou-născuții sunt deosebit de susceptibili din cauza depozitelor reduse de grăsime, a nivelului scăzut de vitamină K în laptele matern, a sterilității tractului intestinal, a imaturității ficatului și a transportului placentar scăzut. Hemoragia intracraniană, precum și hemoragiile gastrointestinale și de la nivelul pielii, pot să apară la sugarii cu deficit de vitamină K la 1-7 zile după naștere. De aceea, vitamina K (1 mg i.m.) este administrată profilactic în momentul nașterii.

Deficitul de vitamină K la adulți poate fi observat la pacienții cu boli cronice ale intestinului subțire (de exemplu, boala celiacă, boala Crohn), la cei cu tract biliar obstruat sau după rezecția intestinului subțire. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg poate precipita deficitul de vitamină K prin reducerea bacteriilor intestinale, care sintetizează menachinonele și prin inhibarea metabolismului vitaminei K. La pacienții sub tratament cu warfarină, medicamentul antiobezitate orlistat poate duce la modificări ale INR (International Normalized Ratio) din cauza malabsorbției vitaminei K. Diagnosticul deficitului de vitamină K se pune de obicei pe baza timpului de protrombină crescut sau a factorilor de coagulare scăzuți, deși vitamina K poate fi de asemenea măsurată direct prin HPLC. Deficitul de vitamină K este tratat folosind o doză administrată parenteral de 10 mg. În cazul pacienților cu malabsorbție cronică, ar trebui administrate 1-2 mg/zi de vitamină K pe cale orală sau 1-2 mg/săptămână parenteral. Pacienții cu boli de ficat pot avea un timp de protrombină ridicat, din cauza distrugerii celulelor hepatice, și pot avea și un deficit de vitamină K. Dacă timpul de protrombină crescut nu scade prin terapia cu vitamină K, se poate deduce că nu este cauzat de deficitul de vitamină K.

Toxicitatea

Nu a fost descrisă toxicitatea la filochinonele și menachinonele din alimente. Dozele mari de vitamină K pot afecta acțiunea anticoagulantelor orale.

MINERALELE

Tabelul 54-2.

ZINCUL

Zincul este o componentă integrantă a multor metaloenzime din corp; acesta este implicat în sinteza și în stabilizarea proteinelor, a ADN-ului și ARN-ului, și joacă un rol structural în ribozomi și în membrane. Zincul este necesar în legarea receptorilor hormonului steroid și a altor factori de transcripție al ADN. Zincul este absolut necesar pentru spermatogeneza normală, creșterea fetală și dezvoltarea embrionului.

Absorbția

Absorbția zincului din alimente este inhibată de fitați, fibrele, oxalații, fierul și cuprul din alimente, precum și de anumite medicamente, inclusiv penicilamina, valproatul de sodiu și etambutolul. Carnea, crustaceele, nucile și legumele sunt surse bune de zinc biodisponibil, în timp ce zincul din cereale și leguminoase este mai puțin disponibil pentru absorbție.

Deficitul

Deficitul moderat de zinc a fost descris în multe boli, inclusiv diabet zaharat, HIV/SIDA, ciroză, alcoolism, boli inflamatorii intestinale, sindroame de malabsorbție și în siclemie. În aceste boli, deficitul de zinc moderat cronic poate provoca oprirea creșterii la copii, scăderea simțului gustativ (hipogeuzie) și afectarea funcției imune. Deficitul sever de zinc cronic a fost descris ca o cauză a hipogonadismului și a nanismului în mai multe țări din Orientul Mijlociu. La acești copii, părul hipopigmentat este de asemenea parte a sindromului. Acrodermatita enteropatică este o afecțiune autozomal recesivă rară, caracterizată prin anomalii în absorbția zincului. Manifestările clinice includ diaree, alopecie, scăderea masei musculare, depresie, iritabilitate și o erupție cutanată care implică extremitățile, fața și perineul. Erupția se caracterizează prin vezicule și pustule ce formează cruste cu descuamare și eritem. Puținii pacienții cu boala Wilson au dezvoltat deficiență de zinc ca o consecință a tratamentului cu penicilamină.

Diagnosticul deficitului de zinc se bazează de obicei pe măsurarea nivelului seric al zincului < 12 μmol/L (< 70 μg/dL). Sarcina și anticoncepționalele pot provoca o ușoară scădere a nivelurilor serice de zinc și hipoalbuminemia de orice cauză poate duce la hipozincemie. În situații de stres acut, zincul poate fi redistribuit din ser în țesuturi. Deficitul de zinc poate fi tratat cu 60 mg de zinc elemental, per os, de două ori pe zi. Comprimatele cu gluconat de zinc (13 mg zinc elemental la fiecare 2 ore în timpul zilei) au fost raportate că ar reduce durata și simptomele răcelii comune la adulți, dar studiile sunt contradictorii.

Deficitul de zinc este răspândit în multe țări în curs de dezvoltare și, de obicei, coexistă cu alte deficiențe de micronutrimente (în special fier). Zincul (20 mg/zi) poate

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

reprezenta o strategie terapeutică adjuvantă eficientă în cazul bolii diareice și a pneumoniei la copii.

Toxicitatea

Intoxicația acută cu zinc, după administrarea orală, provoacă greață, vărsături și febră. Fumul de zinc din sudură poate fi, de asemenea, toxic și poate cauza febră, detresă respiratorie, salivație excesivă, transpirație și cefalee. Dozele cronice mari de zinc pot afecta funcția imună și pot cauza anemie hipocromă ca rezultat al deficienței de cupru. Preparatele intranazale cu zinc ar trebui evitate, deoarece acestea pot duce la leziuni ireversibile ale mucoasei nazale și la anosmie.

CUPRUL

Cuprul este o parte integrantă a numeroase sisteme enzimatice, ce includ aminoxidaza, feroxidaza (ceruloplasmină), citocrom-c oxidaza, superoxid dismutaza și dopamin hidroxilaza. Cuprul este, de asemenea, un component al feroproteinei, o proteină de transport implicată în transferul bazolateral al fierului în timpul absorbției de la nivelul enterocitelor. Ca atare, cuprul joacă un rol în metabolismul fierului, în sinteza melaninei, în producerea de energie, în sinteza neurotransmițătorilor și în funcția SNC, în sinteza și cross-linkingul elastinei și al colagenului și în îndepărtarea radicalilor superoxid. Sursele alimentare ce conțin cupru sunt crustaceele, ficatul, nucile, legumele, tărâțele și organele.

Deficitul

Deficitul alimentar de cupru este relativ rar, deși a fost descris la sugarii prematuri hrăniți cu lapte și la sugarii cu malabsorbție (Tabelul 54-2). Anemia din cauza deficitului de cupru a fost raportată la pacienții cu boli malabsorbtive și sindrom nefrotic și la cei tratați pentru boala Wilson, cu doze mari, cronice, de zinc per os, care pot interfera cu absorbția cuprului. Sindromul Menkes este o perturbare metabolică X-linkată a metabolismului cuprului caracterizată prin retard mintal, hipocupremie și nivel scăzut al ceruloplasminei circulante. Aceasta este cauzată de mutații ale genei *ATP7A* ce codifică transportorul cuprului. De multe ori, copiii cu aceasta boală mor în 5 ani din cauza anevrismelor disecante sau din cauza rupturii cardiace. Aceruloplasminemia este o boală rară autozomal recesivă, caracterizată prin supraîncarcare cu fier a țesutului, deteriorare mentală, anemie microcitară și concentrații scăzute ale fierului și ale cuprului seric.

Diagnosticul deficiului de cupru se pune de obicei pe baza unor niveluri serice scăzute ale cuprului (< 65 g/dL) și ale ceruloplasminei (< 20 mg/dL). Nivelurile serice de cupru pot fi crescute în sarcină sau în condiții de stres, deoarece ceruloplasmina este un reactant de fază acută și 90% din cuprul circulant este legat de ceruloplasmină.

Toxicitatea

Intoxicația cu cupru este, de obicei accidentală (Tabelul 54-2). În cazurile severe, pot să apară insuficiența renală, insuficiența hepatică și coma. În boala Wilson, mutațiile de la nivelul genei *ATP7B*, ce codifică transportorul cuprului, duc la acumularea cuprului în ficat și în creier, cu niveluri sangvine scăzute din cauza scăderii ceruloplasminei.

SELENIUL

Seleniul, sub formă de selenocisteină, este o componentă a enzimei glutation peroxidază, care are rol în protecția proteinelor, a membranelor celulare, a lipidelor și a acizilor nucleici împotriva moleculelor oxidante. Ca atare, seleniul este studiat în mod activ ca agent chimic preventiv împotriva anumitor tipuri de cancer, precum cancerul de prostată. Selenocisteina este, de asemenea, găsită în enzimele deiodinaze, care mediază deiodinarea tiroxinei la triiodotironină. Surse alimentare bogate în seleniu includ fructele de mare, carnea și cerealele, deși conținutul de seleniu din cereale este determinat de concentrația din sol. Zonele cu concentrații scăzute în sol includ Scandinavia, China și Noua Zeelandă. *Boala Keshan* este o cardiomiopatie endemică ce apare la copii și femei tinere care locuiesc în regiuni din China unde aportul alimentar de seleniu este scăzut (< 20 μg/zi). Deficitele concomitente de iod și seleniu pot agrava manifestările clinice ale cretinismului. Ingestia cronică de cantități mari de seleniu duce la intoxicația cu seleniu, caracterizată prin păr și unghii friabile care cad, respirație cu miros de usturoi, erupții cutanate, miopatie, iritabilitate și alte anomalii ale sistemului nervos.

CROMUL

Cromul potențează acțiunea insulinei la pacienții cu toleranță scăzută la glucoză, probabil prin sporirea semnalizării mediate de receptorul insulinei, deși utilitatea sa în tratarea diabetului de tip 2 este incertă. În plus, îmbunătățirea profilului lipidic din sânge a fost raportată la unii pacienți. Utilitatea suplimentelor cu crom în formarea masei musculare nu a fost demonstrată. Surse alimentare bogate în crom includ drojdia, carnea și produsele din cereale. Cromul trivalent se găsește în suplimente și este în mare parte netoxic; cu toate acestea, crom-6 este un produs din oțel inoxidabil rezultat în urma sudurii și este un carcinogen pulmonar cunoscut, precum și o cauză a lezării ficatului, a rinichilor și a SNC-ului.

MAGNEZIUL

Magneziul este cationul bivalent intracelular cel mai important și este esențial pentru activitatea neuromusculară normală. Magneziul este un cofactor pentru o gamă largă de

procese biochimice din celulă, inclusiv pentru enzime, transportori și acizi nucleici. Concentrația serică este în general de 1,7-2,4 mg/dL (0,7-1 mmol/L sau 1,4-2 mEq/L). Cantitatea totală de magneziu din corp este de aproximativ 25 de grame, din care aproximativ jumătate este în os. Vitamina D facilitează absorbția intestinală. Aproximativ 140-360 mg de magneziu sunt ingerate din dieta normală în fiecare zi și aproximativ 100 mg/zi sunt absorbite și aceeași cantitate este excretată.

Hipomagneziemia este, în general, o reflectare a pierderilor crescute prin greață, vărsături, diaree sau a excreției renale crescute din cauza unui defect de reabsorbție. Pacienții cu hipomagneziemie pot prezenta tetanie, tremor, slăbiciune musculară, ataxie, nistagmus, vertij, convulsii, apatie, depresie, iritabilitate, delir sau psihoză. Pot să apară și aritmii cardiace. De asemenea, pot prezenta hipocalcemie și hipocaliemie. Suplimentarea cu magneziu corectează de obicei deficitul.

Hipermagneziemia apare în principal în cazul insuficienței renale sau prin ingestia excesivă de purgative care conțin magneziu. Vasodilatația este cel mai întâlnit efect asociat cu hipotensiunea refractară la vasopresoare, greață, letargie, stare de slăbiciune, ileus, pupile dilatate și tulburări de ritm cardiac, inclusiv bloc cardiac. Hidratarea și hemodializa pot fi necesare pentru a reduce nivelul de magneziu. Administrarea de calciu poate oferi un ajutor temporar în ceea ce privește unele simptome.

FLUORUL, MANGANUL ȘI MICROELEMENTELE

Nu a fost descrisă o funcție esențială a fluorului la om, deși este util în menținerea structurii dinților și a oaselor. Fluoroza la adulți se manifestă cu pete și găuri în smaltul dentar, precum și oase fragile (fluoroza scheletului).

Deficitele de mangan și molibden au fost raportate la pacienții cu anomalii genetice rare și la câțiva pacienți cu nutriție totală parenterală prelungită. Au fost identificate mai multe enzime mangan-specifice (de exemplu, superoxid mangan dismutaza). Deficitul de mangan duce la demineralizarea oaselor, creștere încetinită, ataxie, tulburări în metabolismul carbohidraților și al lipidelor și convulsii.

Microelementele sunt definite ca fiind necesare în cantități < 1 mg/zi. Nu a fost stabilită importanța pentru majoritatea microelementelor, deși seleniul, cromul și iodul sunt în mod clar esențiale. *Molibdenul* este necesar pentru activitatea sulfit- și xantin oxidazei, iar deficitul de molibden poate duce la leziuni scheletice și cerebrale.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 55

MALNUTRIȚIA ȘI EVALUAREA NUTRIȚIONALĂ

Douglas C. Heimburger

Malnutriția are cauze primare sau secundare, cele primare rezultând din consumul inadecvat de hrană sau din consumul de hrană de calitate inferioară, iar cele secundare, din cauza bolilor ce alterează cerințele nutriționale, metabolismul sau absorbția nutrimentelor. Malnutriția primară este frecventă în țările în curs de dezvoltare și în condiții de instabilitate politică, război sau foamete. Malnutriția secundară, principala formă de malnutriție întâlnită în țările industrializate, a fost în mare măsură ignorată până în anii 1970, când s-a postulat că persoanele care beneficiază de o nutriție adecvată pot deveni subnutrite, ca rezultat al unor boli acute sau cronice care alterează aportul de nutrimente sau metabolismul, în special boli care produc inflamații acute sau cronice. Diverse studii arată că malnutriția proteino-energetică (PEM) afectează de la o treime până la jumătate dintre pacienții din secțiile de medicină internă și chirurgie din spitalele universitare. Constatarea repetată a faptului că statusul nutrițional influențează prognosticul pacientului subliniază importanța prevenirii, a descoperirii și a tratării malnutriției.

MALNUTRIȚIA PROTEINO-ENERGETICĂ

Sunt mai multe definiții pentru formele PEM (malnutriția proteino-energetică). Tradițional, cele două forme majore de PEM sunt *marasmul* și *kwashiorkorul*. Aceste două afecțiuni medicale sunt comparate în **Tabelul 55-1**. Marasmul nutrițional este considerat rezultatul final al unui deficit de energie nutrițională de lungă durată, în timp ce kwashiorkorul a fost definit ca rezultatul unei diete sărace în proteine. Deși primul concept rămâne în esență corect, se acumulează dovezi conform cărora sindroamele PEM se deosebesc pe baza a două caracteristici fundamentale: aportul dietetic și procesele inflamatorii de bază. Dietele sărace în energie nutrițională și cu inflamații minime determină scăderea graduală a masei corporale, ducând la apariția marasmului clasic. Prin contrast, inflamația din bolile acute, precum leziunile sau sepsisul, sau din bolile cronice, precum cancerul, bolile de inimă, de plămâni sau HIV, pot produce scăderea masei corporale chiar și în prezența unui aport nutrițional adecvat, conducând la o stare de tip kwashiorkor. Destul de des, bolile inflamatorii afectează apetitul și aportul dietetic, producând combinații ale formelor de malnutriție proteino-energetică.

Un comitet internațional a propus următoarele variante revizuite ale acestor definiții. *Malnutriția legată de înfometare* este sugerată pentru situațiile de înfometare cronică fără inflamație, *malnutriția legată de bolile cronice* pentru situațiile în care inflamația este cronică și slabă sau moderată ca intensitate, și *malnutriție legată de boli acute sau de leziuni* când inflamația este acută și severă. Cu toate acestea, deoarece nu au fost elaborate criterii de diferențiere între aceste diagnostice, acest capitol schițează criteriile utilizate până acum în diagnosticare și care și-au câștigat locul de drept în literatura de specialitate.

MARASMUL SAU CAȘEXIA

Marasmul este starea în care toate depozitele de grăsime din organism sunt epuizate din cauza înfometării. Cașexia este starea ce presupune pierderea substanțială de masă corporală din cauza inflamației cronice sistemice. Condițiile ce favorizează apariția cașexiei în țările cu venit ridicat sunt de natură cronică și prelungită, cum ar fi cancerul și bolile pulmonare cronice, în timp ce marasmul apare la pacienții cu anorexie nervoasă. Aceste stări sunt relativ ușor de identificat datorită aspectului înfometat al pacientului. Diagnosticul se bazează pe pierderea de grăsime și masă musculară din cauza deficitului prelungit de calorii și/sau a inflamațiilor. Grosimea diminuată a pliului cutanat reflectă pierderea depozitelor de grăsime; circumferința redusă a mușchilor brațului, cu pierderea mușchilor temporali și interosoși

TABEL 55-1

COMPARAȚIE ÎNTRE MARASM/CAȘEXIE CU KWASHIORKOR/MALNUTRIȚIE PROTEIN-CALORICĂ

	MARASM/CAȘEXIE	KWASHIORKOR/MALNUTRIȚIE PROTEIN-CALORICĂ
Context clinic	Aport caloric scăzut	Aport proteic scăzut în stările de stres
Timp de dezvoltare	Luni sau ani	Săptămâni
Caracteristici clinice	Aspect înfometat Greutatea < 80% din standardul pentru înălțime Pliu cutanat la triceps < 3 mm Circumferința mușchilor antebrațului < 15 cm	Aspect sănătos Păr ușor de smuls[b] Edeme
Rezultate de laborator	Indicele creatinină/înălțime < 60% din standard	Albumina serică < 2,8 g/dL Capacitatea totală de legare a fierului < 200µg/dL Limfocite < 1500 µl Anergie
Evoluție clinică	Menținere rezonabilă a responsivității la stresul de scurtă durată	Infecții Vindecare deficitară a leziunilor, ulcere de decubit, piele crăpată
Mortalitate	Scăzută, dacă nu este asociată cu boala de bază	Crescută
Criterii de diagnostic	Pliul cutanat al tricepsului < 3 mm Circumferința mușchilor antebrațului < 15 cm	Albumina serică < 2,8 g/dL Cel puțin una dintre următoarele: vindecare slabă a leziunilor, ulcere de decubit, piele crăpată Păr ușor de smuls Edeme

[a] Dovezile utilizate pentru a diagnostica malnutriția kwashiorkor trebuie să nu poată fi explicate de altc cauze.
[b] Testat prin smulgerea fermă a unei șuvițe de păr din vârful capului (nu din lateral sau din spate), prinsă cu policele și arătătorul. O medie de 3 sau mai multe fire de păr smulse ușor și fără să cauzeze durere este considerată a fi o smulgere a părului anormal de ușoară.

reflectă catabolismul proteic la nivelul întregului organism, incluzând organele vitale, precum inima, ficatul și rinichii.

Rezultatele de laborator de rutină în ceea ce privește cașexia și marasmul sunt relativ obișnuite. Indicele creatinină/înălțime, care reprezintă creatinina excretată în urină pe parcursul a 24 de ore comparată cu nivelurile normale bazate pe înălțime, este scăzut, fapt ce reflectă scăderea masei musculare. Ocazional, nivelul de albumină serică este și el scăzut, dar se menține peste 2,8 g/dL în cazurile necomplicate. În ciuda unui aspect fizic morbid, imunocompetența, vindecarea leziunilor și abilitatea de a face față stresului de scurtă durată se păstrează relativ intacte din punct de vedere funcțional la majoritatea pacienților.

Malnutriția „pură" legată de înfometare este mai degrabă o formă cronică, destul de bine adaptată, de malnutriție decât o boală acută; ea trebuie tratată cu precauție, în încercarea de a inversa scăderea graduală. Chiar dacă suportul nutrițional este necesar, hrănirea agresivă poate duce la dezechilibre metabolice grave, care pot pune viața în pericol, cum ar fi hipofosfatemia sau stopul cardio-respirator (sindromul de realimentare). Atunci când este posibil, suportul nutrițional oral sau parenteral este preferat; tratamentul început treptat permite readaptarea metabolismului și a funcțiilor intestinale (Cap. 56).

KWASHIORKORUL SAU MALNUTRIȚIA PROTEIN-CALORICĂ (PCM)

Prin comparație, kwashiorkorul sau PCM apare în țările dezvoltate, în special în corelație cu boli acute ce pun viața în pericol, precum traumatismele sau septicemia. Stresul fiziologic produs de aceste boli crește necesarul de proteine și energie în momentele în care aportul este de obicei limitat. Un scenariu clasic pentru PCM este un pacient ce suferă de stres acut care primește doar 5% soluție de dextroză pentru perioade scurte de două săptămâni, scenariu care definește termenul propus de *malnutriție legată de boli acute sau de leziuni*. Deși mecanismele etiologice nu sunt pe deplin cunoscute, răspunsul de conservare a proteinelor, ce se întâlnește în mod obișnuit în înfometare, este blocat de starea de stres și de ingestia de carbohidrați.

În stadiile inițiale, semnele fizice ale PCM/kwarshiorkor sunt puține și subtile. Depozitele de grăsime și masa musculară nu sunt inițial afectate, inducând în eroare și dând impresia unei diete adecvate. Semnele care susțin diagnosticul de kwashiorkor/PCM sunt ușurința cu care se smulge părul, edemul, pielea crăpată și vindecarea deficitară a leziunilor. Condiția sine qua non este scăderea severă a nivelurilor de proteine serice, precum albumina (< 2,8 g/dL) și transferina (< 150 mg/dL) sau a capacității de legare a fierului (< 200 µg/dL). Imunitatea celulară este scăzută,

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

reflectată prin limfopenie (< 1 500 limfocite/μL la adolescenți și adulți) și prin lipsa de răspuns la testele alergenice cutanate (anergie).

Prognosticul pentru pacienții adulți care suferă de kwashiorkor/PCM este nefavorabil chiar și cu suport nutrițional agresiv. Leziunile chirurgicale se deschid adesea brusc (eșuează în a se vindeca), se dezvoltă răni de presiune, gastropareza și diareea pot apărea în cazul alimentației parenterale, riscul hemoragiei gastrointestinale din cauza ulcerului de stres crește, mecanismele de apărare ale gazdei sunt compromise și se poate produce decesul din cauza suprainfecțiilor, în pofida terapiei antibiotice. Spre deosebire de tratamentul din marasm, suportul nutrițional agresiv este recomandat pentru a restabili rapid echilibrul metabolic (Cap. 56). Deși kwarshiorkorul la copii este mai puțin amenințător, poate datorită faptului că un grad mai redus de stres este necesar pentru a determina boala, el rămâne o afecțiune serioasă.

CARACTERISTICI FIZIOLOGICE ALE STĂRILOR HIPOMETABOLICE ȘI HIPERMETABOLICE

Caracteristicile metabolice și cerințele nutriționale ale pacienților hipermetabolici care sunt solicitați din cauza leziunilor, a infecțiilor sau a bolilor inflamatorii cronice diferă de cele ale pacienților hipometabolici care nu sunt solicitați, dar sunt înfometați cronic. În ambele cazuri, suportul nutrițional este important, dar erorile de judecată în ceea ce privește abordarea tratamentului potrivit pot avea consecințe adverse grave.

Pacientul hipometabolic este caracterizat ca un individ relativ puțin stresat, dar moderat catabolic și înfometat cronic care, cu timpul, dezvoltă marasmus/caşexie. Pacientul hipermetabolic, solicitat din cauza leziunilor sau a infecțiilor, este catabolic (confruntându-se cu scăderea rapidă a masei corporale) și prezintă riscul de a dezvolta kwashiorkor/MPC dacă cerințele sale nutriționale nu sunt îndeplinite și/sau dacă boala nu este remediată rapid. Așa cum este prezentat în **Tabelul 55-2**, cele două stări se deosebesc prin perturbări diferite ale ratei metabolice, ale ratei de descompunere a proteinelor (proteoliză) și ale ratei gluconeogenezei. Aceste diferențe sunt mediate de citochine proinflamatorii și hormoni contrareglatori – factorul de necroză tumorală, interleukina 1 și 6, proteina C-reactivă, catecolamine (epinefrină și norepinefrină), glucagonul și cortizolul – care sunt relativ reduși la pacienții hipometabolici și crescute la pacienții hipermetabolici. Chiar dacă nivelul de insulină este, de asemenea, crescut la pacienții stresați, rezistența la insulină în țesuturile țintă blochează efectele anabolice mediate de insulină.

TABEL 55-2

CARACTERISTICI FIZIOLOGICE ALE STĂRILOR HIPOMETABOLICE ȘI HIPERMETABOLICE

CARACTERISTICI FIZIOLOGICE	PACIENT HIPOMETABOLIC, NESTRESAT (MARASMIC)	PACIENT HIPERMETABOLIC, STRESAT (CU RISC DE KWASHIORKOR[a])
Citochine, catecolamine, glucagon, cortizol, insulină	↓	↑
Rata metabolică, consumul de oxigen	↓	↑
Proteoliză, gluconeogeneză	↓	↑
Geneză și excreție de uree	↓	↑
Catabolismul grăsimilor, utilizarea acizilor grași	Relativ ↑	Absolut ↑
Adaptarea la înfometare	Normal	Anormal

[a] Aceste schimbări caracterizează pacientul solicitat, care prezintă riscul de a dezvolta kwashiorkor, identificat în țările dezvoltate; ele diferă în anumite privințe de caracteristicile kwashiorkorului primar, întâlnit în țările în curs de dezvoltare.

RATA METABOLICĂ

În înfometarea moderată și gravă, rata metabolică de repaus este între 10 și 30%, ca răspuns adaptativ la restricțiile de energie, încetinind rata scăderii în greutate. În opoziție, rata metabolică de repaus crește în prezența stresului fiziologic direct proporțional cu intensitatea stresorului. Aceasta poate crește cu până la 10% în urma chirurgiei elective, cu 20-30% în urma fracturilor osoase, cu 30-60% în urma infecțiilor severe, precum peritonita sau septicemia cu gram-negativi, și cu până la 110% în urma arsurilor grave.

Dacă rata metabolică (cerințele energetice) nu este compensată prin consumul de energie, rezultă pierderea în greutate, lentă în hipometabolism și rapidă în hipermetabolism. Pierderi de până la 10% din masa corporală nu sunt dăunătoare; cu toate acestea, pierderi mai mari de 10% la pacienții hipermetabolici acuți pot fi asociate cu deteriorarea rapidă a funcțiilor organismului.

CATABOLISMUL PROTEIC

Pentru a suplini cerințele energetice, rata descompunerii proteinelor endogene (catabolism) scade de obicei în cazul deprivării necomplicare de energie. După aproximativ 10 zile de înfometare totală, un individ nestresat pierde în jur de 12-18 g/zi (echivalentul a aproximativ 56 g de țesut muscular sau 2-3 g de azot). Prin opoziție, în cazul leziunilor sau a septicemiei, descompunerea proteinelor este accelerată direct proporțional cu intensitatea stresorului, ajungând la 30-60 g/zi după chirurgie electivă, 60-90 g/zi în cazul infecțiilor, 100-130 g/zi în cazul sepsisului sever sau a

traumatismelor la nivelul scheletului și > 175 g/zi în cazul arsurilor grave sau al traumatismelor craniene. Aceste pierderi sunt reflectate de creșteri proporționale ale excreției de azot, subprodusul principal al descompunerii proteinelor.

GLUCONEOGENEZA

Principalul scop al catabolismului proteic pe parcursul înfometării este de a asigura aminoacizii glucogenici (în special alanină și glutamină) care servesc ca substraturi pentru producția de glucoză endogenă (gluconeogeneză) în ficat. În starea hipometabolică/de înfometare, descompunerea proteinelor prin gluconeogeneză este minimizată, în special pe măsură ce cetonele derivate din acizii grași devin substratul preferat de anumite țesuturi. În starea hipermetabolică/stresată, gluconeogeneza se intensifică dramatic și proporțional cu gradul leziunii pentru a crește rezerva de glucoză (principalul „combustibil" pentru reparare). Glucoza este singurul combustibil care poate fi folosit de țesuturile hipoxemice (glicoliză anaerobică), leucocite și fibroblaștii nou generați. Ingestia de glucoză determină parțial apariția unui echilibru energetic negativ, dar nu suprimă în mod semnificativ rata crescută a gluconeogenezei la pacienții catabolici. Astfel, rezerve adecvate de proteine sunt necesare pentru a înlocui aminoacizii utilizați în acest răspuns metabolic.

Pe scurt, un pacient hipometabolic este adaptat la înfometare și își conservă masa corporală prin reducerea ratei metabolice și utilizarea grăsimilor ca principal „combustibil" (mai degrabă decât glucoza sau precursorii ei, aminoacizii). Un pacient hipermetabolic folosește de asemenea grăsimile ca și combustibil, dar descompune în scurt timp proteine pentru a produce glucoză, aceasta ducând la pierderea masei musculare și a țesuturilor organelor, punând în pericol funcții vitale ale organismului.

MALNUTRIȚIA DE MICRONUTRIMENTE

Aceleași boli și reduceri în aportul de nutrimente ce conduc la apariția malnutriției proteino-energetice pot produce adesea deficiențe și la nivelul vitaminelor și al mineralelor din organism (vezi Cap. 54). Nutrimentele stocate în cantități mici (precum vitaminele hidrosolubile) se pierd prin intermediul secrețiilor externe, cum ar fi zincul în diareea lichidă sau în exsudatul din arsuri, și sunt probabil mai comune decât se crede.

Deficiența vitaminei C, a acidului folic și a zincului apar deseori în cazul pacienților bolnavi. Semne de scorbut, precum fire de păr spiralate la nivelul extremităților inferioare, sunt întâlnite frecvent la pacienții bolnavi cronic și/sau alcoolici. Diagnosticul poate fi confirmat pe baza nivelului vitaminei C din plasmă. Consumul de acid folic și nivelul din sânge sunt adesea mai mici decât optimul, chiar și în rândul indivizilor sănătoși; atunci când sunt prezente boala, alcoolismul, sărăcia sau dentiția slabă, aceste deficiențe sunt întâlnite frecvent. Nivelul scăzut de zinc din sânge este predominant răspândit în cazul pacienților cu sindroame de malabsorbție, cum ar fi boala inflamatorie intestinală. Pacienții cu deficiențe de zinc prezintă adesea o slabă vindecare a leziunilor, predispoziție către apariția ulcerelor de presiune și imunitate deficitară. Deficiența de tiamină este o complicație frecventă în alcoolism, dar poate fi prevenită prin doze terapeutice de tiamină la pacienții tratați pentru abuzul de alcool.

Pacienții cu niveluri scăzute de vitamină C în plasmă răspund de regulă la dozele din preparatele multivitaminice, dar cei cu deficiențe necesită suplimentarea cu 250-500 mg/zi. Acidul folic este absent în anumite preparate multivitaminice orale; pacienții cu deficiențe necesită suplimentarea cu aproximativ 1 mg/zi. Pacienții cu deficiențe de zinc cauzate de pierderi la nivel extern necesită suplimentarea cu 220 mg de sulfat de zinc administrat oral de 1-3 ori pe zi. Din aceste motive, evaluarea în laborator a statusului nutrimentelor la pacienții cu risc crescut este dezirabilă.

Hipofosfatemia se dezvoltă, în cazul pacienților spitalizați, cu o frecvență remarcabilă și în general apare în urma schimbărilor rapide la nivel intracelular ale fosfatului la pacienții care suferă de caşexie sau alcoolism și cărora le este administrată glucoză intravenos. Sechelele clinice care pot surveni sunt numeroase: unele dintre ele, cum ar fi insuficiența cardiopulmonară acută, sunt denumite colectiv sindrom de realimentare și pot fi amenințătoare de viață.

CONSIDERAȚII GLOBALE

Multe țări în curs de dezvoltare încă se confruntă cu o largă răspândire a formelor clasice de malnutriție proteino-energetică: marasmus și kwashiorkor. *Nesiguranța hranei*, care caracterizează multe țări sărace, afectează cantitatea și/sau calitatea acesteia și conduce la apariția malnutriției endemice sau ciclice. Factorii care amenință siguranța hranei includ variații sezoniere în productivitatea agricolă (ciclul sezon umed-sezon uscat), seceta periodică, instabilitatea politică și nedreptățile, și epidemiile, cum ar fi HIV/SIDA. Comorbiditatea malnutriției cu epidemiile le exacerbează pe acestea din urmă și duce la ratei complicațiilor și a mortalității, creând cicluri vicioase de malnutriție și boală.

Pe măsură ce prosperitatea economică crește, s-a observat că țările în curs de dezvoltare trec printr-o tranziție la nivel epidemiologic, o componentă a acestei tranziții fiind denumită *tranziție nutrițională*. Pe măsură ce resursele economice se îmbunătățesc, este posibilă diversificarea hranei, populațiile cu venit mediu (de exemplu, Asia de Sud, China, America Latină) încep să adopte obiceiurile și stilul de viață întâlnit în țările industrializate, cu creșterea aportului de lipide și energie și niveluri scăzute de activitate fizică. Acestea duc la apariția frecventă a obezității, a sindromului metabolic, a diabetului zaharat, a bolilor cardiovasculare

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

și a cancerului, adesea coexistând la nivelul populațiilor ce prezintă subnutriție persistentă.

Deficiențele de nutrimente rămân, de asemenea, prevalente în multe țări, afectând statusul funcțional și productivitatea și crescând rata mortalității. Deficiența de vitamina A este întâlnită la aproape 20% din populația globală, afectând vederea și crescând morbiditatea și rata mortalității în urma infecțiilor, precum pojarul. Programele comunitare de suplimentare a vitaminei A au redus semnificativ rata mortalității pojarului la nivelul populațiilor vulnerabile. Deficiența ușoară și moderată de fier apare în până la 50% din populația globală, fiind cauzată de diversitatea redusă a hranei, asociată cu pierderi de sânge periodice și sarcină. Deficiența de iod rămâne prevalentă în aproximativ 35% din populația globală, provocând gușă, hipotiroidism și retard mintal. Deficiența de zinc este endemică la nivelul multor populații, ducând la apariția retardului de creștere, a hipogonadismului și a dermatozelor, și afectând rata de vindecare a leziunilor.

EVALUAREA NUTRIȚIONALĂ

Deoarece interacțiunile dintre nutriție și boală sunt complexe, multe constatări fizice și de laborator reflectă atât afecțiunea bazală, cât și statusul nutrițional. Prin urmare, evaluarea nutrițională a unui pacient presupune integrarea istoricului, a examenului fizic, a datelor antropometrice și a testelor de laborator într-un tablou unitar. Această abordare permite atât detectarea problemelor nutriționale, cât și prevenirea diagnosticării pe baza unor constatări izolate care indică probleme nutriționale când, de fapt, nu indică acest lucru. De exemplu, hipoalbuminemia cauzată de o altă boală nu indică neapărat malnutriția.

ISTORICUL NUTRIȚIONAL

Prelevarea unui istoric nutrițional este direcționată către identificarea mecanismelor bazale care supun pacienții la riscul epuizării nutriționale sau al excesului. Aceste mecanisme includ consumul neadecvat, pierderi excesive și cerințe nutriționale accentuate.

TABEL 55-3

PACIENȚI CU RISC CRESCUT
Subponderalitate (indicele de masă corporală < 18,5) și/ sau pierderi recente ≥ 10% din masa corporală
Aport scăzut: anorexie, evitarea hranei (boli psihiatrice) sau un status NPO de mai mult de 5 zile
Pierderi prelungite de nutrimente: malabsorbție, fistule enterice, abcese sau leziuni drenate, dializă
Stări hipermetabolice: sepsis, febră prelungită, leziuni sau arsuri extinse
Abuz de alcool sau uz de droguri cu proprietăți catabolice sau antinutrimente: steroizi, antimetabolice (de exemplu, metotrexat), imunosupresoare, agenți antitumorali
Sărăcie, izolare, vârstă înaintată

Indivizii care manifestă caracteristicile listate în Tabelul 55-3 prezintă un risc crescut pentru apariția deficiențelor nutriționale.

EXAMENUL FIZIC

Constatările la nivel fizic ce indică deficiențe vitaminice, minerale sau proteino-energetice sau excese sunt redate în Tabelul 55-4. Majoritatea acestor constatări nu sunt specifice deficiențelor nutriționale individuale și trebuie corelate cu istoricul, cu datele antropometrice și su analizele de laborator. De exemplu, hiperkeratoza foliculară pe partea posterioară a brațelor este o constatare comună și normală. Cu toate acestea, dacă este extinsă la o persoană care consumă puține fructe și legume și fumează regulat (crescând necesitățile de acid ascorbic), diagnosticul de deficiență de vitamina C este foarte probabil. În mod similar, părul ușor de smuls poate fi o consecință a chimioterapiei, dar, în cazul unui pacient spitalizat care prezintă o slabă vindecare a leziunilor chirurgicale și hipoalbuminemie, panoul simptomatic sugerează malnutriție protein-calorică/kwashiorkor.

DATE ANTROPOMETRICE

Măsurătorile antropometrice furnizează informații despre masa musculară și rezervele de grăsime din organism. Cele mai practice și des utilizate măsurători sunt cele de înălțime, greutate, pliul cutanat de la nivelul tricepsului (TSF) și circumferința mușchilor la nivelul zonei mijlocii a brațului (MAMC). Greutatea corporală este unul dintre cei mai folositori parametri nutriționali în cazul pacienților bolnavi acut sau cronic. Pierderea în greutate neintenționantă într-o stare de boală reflectă adesea pierderi de masă corporală netedă (mușchi și țesuturi de organe), în special dacă este rapidă și nu este cauzată de diureză. Aceasta poate fi un semn grav, deoarece indică folosirea depozitelor vitale de proteine ca și „combustibil" metabolic. Standardul de referință pentru greutatea corporală optimă și pentru indicele de masă corporală (IMC: greutatea în kilograme împărțită la înălțimea în metri, la pătrat) este discutat în Cap. 58. IMC <18,5 este considerat subponderal, 18,5-24,9 este normal, 25-29,9 este considerat supraponderal, iar ≥ 30 este considerat obez.

Măsurarea grosimii pliului cutanat este utilă pentru estimarea depozitelor de grăsimi, deoarece aproximativ 50% din țesutul adipos este localizat în mod normal în regiunea subcutanată. Grosimea pliului cutanat permite, de asemenea, deosebirea între masa de țesut adipos și masa musculară. TSF este în general reprezentativ pentru nivelul global de țesut adipos din organism. O grosime < 3 mm sugerează epuizarea completă a depozitelor de grăsime. MAMC poate fi utilizată pentru a estima masa musculară scheletică și este calculată astfel:

$$\text{MAMC (cm)} = \text{circumferința mușchilor brațului (cm)} - [0{,}314 \times \text{TSF (mm)}]$$

TABEL 55-4

CONSTATĂRI FIZICE ALE DEFICIENȚELOR NUTRIȚIONALE

CONSTATĂRI CLINICE	POSIBILE DEFICIENȚE*	POSIBILE EXCESE
Păr și unghii		
Fire de păr spiralate	Vitamina C	
Păr ușor de smuls	Proteine	
Semnul drapelului (depigmentarea transversă a părului)	Proteine	
Păr rar	Proteine, biotină, zinc	Vitamina A
Creste transverse la nivelul unghiilor	Proteine	
Piele		
Aspect de celofan	Proteine	
Piele crăpată	Proteine	
Hiperkeratoză foliculară	Vitamina A și C	
Peteșii (în special perifoliculare)	Vitamina C	
Purpură	Vitamina C și K	
Pigmentare, descuamare a zonele expuse anterior la soare	Niacină	
Slabă vindecare a rănilor, ulcere de decubit	Proteine, vitamina C, zinc	
Descuamare	Vitamina A, acizi grași esențiali, biotină	Vitamina A
Pigmentare gălbuie ce evită sclerele (benignă)	Zinc (hiperpigmentare)	Caroten
Ochi		
Cecitate nocturnă	Vitamina A	
Edem papilar		Vitamina A
Perioral		
Stomatită angulară	Riboflavină, piridoxină, niacină	
Cheilită (buze uscate, crăpate, ulcerate)	Riboflavină, piridoxină, niacină	
Cavitatea bucală		
Papile gustative atrofice (limbă netedă)	Riboflavină, niacină, acid folic, vitamina B_{12}, proteine, fier	
Glosită (limbă stacojie)	Riboflavină, niacină, piridoxină, acid folic, vitamina B_{12}	
Hipogeuestezie, hiposmie	Zinc	
Gingii edemațiate, retractate, sângerânde (dacă sunt prezenți dinți)	Vitamina C	
Oase și articulații		
Mătănii costale, epifize tumefiate, picioare arcuite	Vitamina D	
Sensibilitate, hemoragii subperiostale la copii	Vitamina C	
Neurologic		
Confabulație, dezorientare	Tiamină (psihoza Korsakoff)	
Somnolență, letargie, vărsături		Vitamina A
Demență	Niacină, vitamina B_{12}, acid folic	
Dureri de cap		Vitamina A
Oftalmoplegie	Tiamină, fosfor	
Neuropatie periferică (de exemplu, slăbiciune, parestezii, ataxie, picior balant, reflexe tendinoase diminuate, simț tactil/de vibrație/de poziție fin)	Tiamină, piridoxină, vitamina B_{12}	Piridoxină
Tetanie	Calciu, magneziu	
Altele		
Edem	Proteine, tiamină	
Insuficiență cardiacă	Tiamină (beriberi umed), fosfor	
Hepatomegalie	Proteine	Vitamina A
Hipertrofia glandelor parotide	Proteine (de considerat și bulimia)	
Insuficiență cardiacă instalată brusc, deces	Vitamina C	

*În acest tabel, termenul de „deficiență proteică" este utilizat pentru a indica kwashiorkor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 55-5

TESTE DE LABORATOR PENTRU EVALUAREA NUTRIȚIONALĂ

TEST (VALORI NORMALE)	UTILIZAREA NUTRIȚIONALĂ	CAUZA VALORILOR NORMALE ÎN CIUDA MALNUTRIȚIEI	ALTE CAUZE PENTRU VALORILE ANORMALE
Albumina serică (3,5-5,5 g/dL)	2,8-3,5: status proteic compromis < 2,8: posibil kwashiorkor Valorile crescute reflectă balanță proteică pozitivă	Deshidratare Perfuzie de albumină, plasmă sau sânge proaspăt înghețat	**Scăzut:** Frecvente: infecții sau alte solicitări, în special cu aport proteic slab Arsuri, traumatisme Insuficiență cardiacă congestivă Acumulare de lichid Boală hepatică severă Rare: Sindrom nefrotic Insuficiență de zinc Stază bacteriană/dezvoltare excesivă în intestinul subțire
Prealbumina serică, numită și transtiretină (20-40 mg/dL; mică la copii în prepubertate)	10-15 mg/dL: depleție proteică ușoară 5-10 mg/dL: depleție proteică moderată < 5 mg/dL: depleție proteică severă Valorile crescute indică balanță proteică pozitivă	Insuficiență renală cronică	Similar cu albumina serică
Capacitatea totală de legare a fierului în plasmă (TIBC) 240-450 µg/dL	< 200: status proteic compromis, posibil kwashiorkor Creșterea valorii reflectă balanță proteică pozitivă Mai labil decât albumina	Deficiența de fier	**Scăzut:** similar cu albumina **Înalt:** deficiența de fier
Timp de protrombină 12,0-15,5 s	Prelungit: deficit de vitamina K		**Prelungit** Terapie anticoagulantă (warfarină) Boală hepatică severă
Creatinina serică 0,6-1,6 mg/dL	< 0,6: topirea mesei musculare din cauza deficitului energetic prelungit Reflectă masa musculară		**Înalt** În ciuda topirii musculare, insuficiență renală Deshidratare severă
Creatinina în urina pe 24 de ore 500-1200 mg/zi (standardizat pentru înălțime și sex)	Valoare mică: topire musculară din cauza deficitului energetic prelungit	Colectare > 24 de ore Scăderea creatininei serice	**Scăzut** Colectare incompletă a urinei Creșterea creatininei serice Topire neuromusculară
Ureea urinară (UUN) pe 24 de ore < 5 g/zi (în funcție de nivelul aportului proteic)	Determină nivelul catabolismului (atâta timp cât aportul proteic este ≥ 10 g din pierderea proteică calculată sau < 20 g total, dar cel puțin 100 g de carbohidrați sunt necesare) 5-10 g/zi = catabolism ușor sau status de hrănire normal 10-15 g/zi = catabolism moderat > 15 g/zi = catabolism sever Balanța proteică estimată Balanța proteică = aport proteic – pierderi proteice unde pierderea proteică (rata catabolismului proteic) = [24-h UUN (g) + 4] × 6.25		

(continuare pe pagina următoare)

TABEL 55-5

TESTE DE LABORATOR PENTRU EVALUAREA NUTRIȚIONALĂ *(CONTINUARE)*

TEST (VALORI NORMALE)	UTILIZAREA NUTRIȚIONALĂ	CAUZA VALORILOR NORMALE ÎN CIUDA MALNUTRIȚIEI	ALTE CAUZE PENTRU VALORILE ANORMALE
	Ajustări necesare la pacienții cu arsuri și pierderi de azot neurinare și la pacienții cu fluctuații ale nivelurilor de uree (de exemplu, insuficiență renală)		
Ureea serică (BUN) 8-23 mg/dL	< 8: aport proteic posibil inadecvat 12-23: aport proteic posibil adecvat > 23: posibil aport proteic în exces Dacă creatinina serică este normală, utilizează ureea Dacă creatinina serică este crescută, utilizează raportul uree/creatinină (valoarea normală este aceeași ca la uree)		**Scăzut** Boală hepatică severă Status anabolic Sindrom de hormon antidiuretic inadecvat **Crescut** În ciuda aportului proteic scăzut: insuficiență renală (folosește raportul uree/creatinină) Insuficiență cardiacă congestivă Hemoragie gastrointestinală

TESTE DE LABORATOR

Un mare număr de teste de laborator folosite în mod obișnuit în medicina clinică pot furniza infomații valoroase despre statusul nutrițional al unui pacient, în condițiile în care se folosește o abordare a interpretării rezultatelor ușor diferită. De exemplu, niveluri anormal de scăzute de albumină serică, capacitate de legare a fierului totală și anergie sunt semne ce pot avea o explicație distinctă, însă, integrate în același panou simptomatic, ele pot indica kwashiorkor. În cazul unui pacient hipermetabolic acut, edemic și care prezintă păr ușor de smuls și aport proteic inadecvat, diagnosticul de kwashiorkor este clar. Teste de laborator frecvent folosite pentru evaluarea statusului nutrițional sunt redate în Tabelul 55-5. Tabelul furnizează de asemenea sfaturi pentru a nu atribui semnificație nutrițională rezultatelor care pot fi anormale din cauze ce nu țin de statusul nutrițional.

Evaluarea proteinelor circulante (viscerale)

Proteinele serice cel mai frecvent utilizate pentru a evalua statusul nutrițional sunt albumina, capacitatea de legare a fierului (transferina), prealbumina de legare a tiroxinei și proteina de legare a retinolului. Datorită faptului că aceste proteine au rate de sintetizare și timpi de înjumătățire diferiți – timpul de înjumătățire al albuminei serice este de aproximativ 21 de zile, în timp ce al prealbuminei și al proteinei de legare a retinolului este de aproximativ două zile și 12 ore –, unele dintre aceste proteine reflectă schimbări în statusul nutrițional mai rapid decât altele. Cu toate acestea, fluctuațiile rapide pot face mai puțin demne de încredere proteinele cu timp de înjumătățire mai scurt.

Nivelurile proteinelor viscerale sunt influențate de ratele lor de sintetizare și catabolism, de pierderile în spațiul interstițial și, în unele cazuri, de pierderi externe. Deși un consum adecvat de calorii și proteine este necesar pentru a avea niveluri de proteine viscerale optime, nivelul de proteine serice nu reflectă în general aportul proteic. De exemplu, o scădere a nivelului de albumină sau transferină acompaniază adesea un nivel de stres fiziologic semnificativ (de exemplu, din cauza unei infecții sau unei leziuni) și nu este neapărat un indicator al malnutriției sau al consumului slab. Cu toate acestea, un suport nutrițional adecvat cerințelor proteice și calorice ale pacientului este decisiv în readucerea nivelurilor de proteine viscerale la normal, pe măsură ce stresul dispare. Astfel, valorile mici ale acestor proteine nu sunt în sine definitorii pentru diagnosticul de malnutriție, dar adesea indică un grad crescut de risc de apariție a malnutriției cauzate de starea hipermetabolică de stres. Atâta timp cât stresul fiziologic persistă, nivelurile proteinelor serice rămân scăzute, chiar și în prezența suportului nutrițional agresiv. Cu toate acestea, dacă nivelurile de proteine nu cresc pe măsură ce boala se ameliorează, cerințele proteice și calorice ale pacientului trebuie reevaluate pentru a asigura un aport suficient.

Evaluarea statusului vitaminelor și mineralelor

Utilizarea testelor de laborator pentru a confima suspiciunile de malnutriție de nutrimente este dezirabilă, deoarece constatările examinării fizice pentru aceste deficiențe sunt ambigue și nespecifice. Nivelurile scăzute ale micronutrimentelor în sânge preced manifestări clinice mult mai severe și pot, de asemenea, indica interacțiuni de tip drog-nutriment.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ESTIMAREA NECESARULUI ENERGETIC ȘI PROTEIC

Consumul bazal de energie al unui pacient (BEE, măsurat în kilocalorii pe zi) poate fi estimat din înălțime, greutate, vârstă și gen, folosind ecuațiile lui Harris-Benedict:

Bărbați: BEE = 66,47 + 13,75W + 5,00H − 6,76A
Femei:BEE = 655,10 + 9,56W + 1,85H − 4,68A

unde W = greutatea în kilograme, H = înălțimea în centimetri și A = vârsta în ani. După ce aceste ecuații sunt rezolvate, cerințele energetice totale sunt estimate prin multiplicarea BEE cu un factor ce indică nivelul de stres al bolii. Multiplicând cu 1,1-1,4, rezultă între 10 și 40% peste consumul energetic bazal estimat pentru 24 de ore la majoritatea pacienților. Valoarea minimă (1,1) este utilizată pentru pacienții ce nu prezintă stres fiziologic semnificativ, valoarea maximă (1,4) este adecvată pentru pacienții ce prezintă stres marcat, de exemplu din cauza sepsisului sau a traumatismelor. Rezultatul acestor calcule este folosit ca obiectiv nutrițional ce vizează aportul de energie pentru 24 de ore.

Atunci când este important să se facă o evaluare a consumul energetic mai precisă se pot realiza măsurători la pat folosindu-se calorimetria indirectă. Această tehnică este în special utilă în cazul pacienților care sunt considerați hipermetabolici din cauza sepsisului sau a traumelor și a căror greutate nu poate fi măsurată exact. Calorimetria indirectă poate fi, de asemenea, utilă în cazul pacienților ce prezintă dificultăți de a renunța la ventilator, deoarece cerințele lor energetice nu trebuie depășite, pentru a se evita producerea de CO_2 în exces. Pacienții obezi sau cu vârsta la extreme sunt și ei candidați buni, deoarece ecuațiile Harris-Benedict au fost dezvoltate pe baza măsurătorilor la adulți cu greutate aproximativ normală.

Dat fiind faptul că ureea este un produs secundar al catabolismului proteic, cantitatea de azot din urea excretată în fiecare zi poate fi utilizată pentru a estima rata catabolismului proteic și pentru a determina dacă aportul proteic este adecvat pentru a compensa excreția. Pierderile totale de proteine și echilibrul proteic pot fi calculate pe baza azotului din uree după cum urmează:

Rata catabolică proteică (g/zi) = [24-h azot din uree (g) + 4] × 6,25 (g proteine/g azot)

Valoarea de 4 g adăugată azotului din uree reprezintă o estimare liberală a azotului nemăsurat pierdut în urină (de exemplu, creatinina și acidul uric), transpirație, păr, piele și fecale. Atunci când aportul proteic este scăzut (de exemplu, mai puțin de aproximativ 20 g/zi), ecuația indică atât cerințele proteice ale pacientului, cât și severitatea stării catabolice (vezi Tabelul 55-5). Aportul proteic substanțial poate duce la creșterea nivelului de azot din uree, deoarece o parte din proteinele ingerate sau perfuzate sunt catabolizate și convertite în azot. Astfel, la niveluri scăzute de aport proteic, ecuația este utilă pentru estimarea necesităților, iar la niveluri ridicate de aport proteic este utilă pentru a evalua echilibrul proteic:

Echilibrul proteic (g/zi) = aportul proteic-rata catabolismului proteic

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 56

TERAPIA NUTRIȚIONALĂ ENTERALĂ ȘI PARENTERALĂ

Bruce R. Bistrian ■ David F. Driscoll

Abilitatea de a oferi suport nutrițional specializat (SNS) reprezintă un avantaj major în terapia medicală. Suportul nutrițional, fie pe cale enterală fie parenterală, este folosit în două cazuri principale: (1) pentru a oferi valoarea nutrițională adecvată în timpul fazei de recuperare în urma unei boli sau leziuni, când abilitatea pacientului de a ingera sau absorbi nutrimente este insuficientă, și (2) pentru a oferi suport pacientului în timpul răspunsului sistemic la inflamație, leziune sau infecție în cazul unei boli cronice grave. SNS este, de asemenea, folosit la pacienți cu pierdere permanentă a funcției sau a lungimii intestinale. În plus, un număr tot mai mare de vârstnici care trăiesc în centre de îngrijire sau în facilități de îngrijire cronică necesită hrănire enterală, de obicei ca o consecință a aportului nutrițional neadecvat.

Enteral se referă la hrănirea printr-un tub plasat în intestin prin care se administrează formule lichide conținând toate nutrimentele esențiale. *Parenteral* se referă la perfuzia de soluții complete cu nutrimente în sânge printr-o venă periferică sau, mai comun, printr-o venă centrală pentru a satisface nevoile nutriționale. Hrănirea enterală este calea preferată, în general, datorită beneficiilor derivate din menținerea barierei funcționale digestive, absorbtive și imunologice a tractului gastrointestinal. Sondele pliabile cu diametru mic au fost, în mare măsură, înlocuite cu sonde din cauciuc cu diametru mare, făcând hrănirea mai ușoară și acceptată de pacienți. Pompele de perfuzie au îmbunătățit administrarea soluțiilor cu nutrimente.

Pentru folosirea pe termen scurt, sondele enterale pot fi plasate pe cale nazală în stomac, duoden și jejun. Pentru folosirea pe termen lung, aceste locuri pot fi accesate prin peretele abdominal folosind proceduri endoscopice, radiologice sau chirurgicale. Toleranța intestinală a hrănirii pe sondă poate fi limitată în timpul bolilor acute de retenția gastrică sau diaree. Hrănirea parenterală are un risc mare de infecții, reflectând nevoia accesului venos și o mai mare predispoziție pentru inducerea hiperglicemiei. Totuși, aceste riscuri pot fi controlate cu succes de echipele de suport nutrițional specializat (SNS). Pentru pacientul aflat în perioada postoperatorie, cu malnutriție preexistentă, sau la pacienții cu traumatisme care au fost hrăniți bine anterior, SNS este eficient din punct de vedere al costurilor. La majoritatea pacienților grav bolnavi din secțiile de terapie intensivă, SNS poate crește rata de supraviețuire. Deși nutriția enterală (EN) poate fi furnizată de majoritatea echipelor de îngrijire pentru pacienții specializați, nutriția parenterală (PN), sigură și efectivă, necesită de obicei echipe specializate.

ABORDAREA PACIENTULUI Cerințe pentru suportul nutrițional specializat

INDICAȚII PENTRU SNS Deși cel puțin 15-20% dintre pacienții spitalelor de urgență au evidența unei malnutriții semnificative, doar o mică parte beneficiază de SNS. Pentru alții, emacierea este o componentă inevitabilă a bolilor terminale, iar cursul bolii nu va fi alterat de SNS. Decizia utilizării SNS ar trebui să se bazeze pe probabilitatea că prevenția malnutriției protein-calorice (PCM) va crește probabilitatea recuperării, va reduce rata de infecție, va îmbunătăți vindecarea sau, altfel, va scurta perioada de spitalizare. În cazul vârstnicilor bolnavi sau al bolnavilor cronici pentru care completa recuperare nu este anticipată, decizia de hrănire este bazată pe probabilitatea ca SNS să extindă durata și calitatea vieții. Procesul luării de decizii pentru utilizarea sau nu a SNS este demonstrat în **Fig. 56-1.**

Primul pas în decizia administrării SNS este luarea în considerare a implicațiilor nutriționale ale procesului bolii. Este boala sau tratamentul acesteia de natură să afecteze aportul de alimente și absorbția pentru o perioadă de timp prelungită? De exemplu, un individ bine hrănit poate tolera aproximativ 7 zile de înfometare, în același timp experimentând un răspuns sistemic la

Scanned with OKEN Scanner

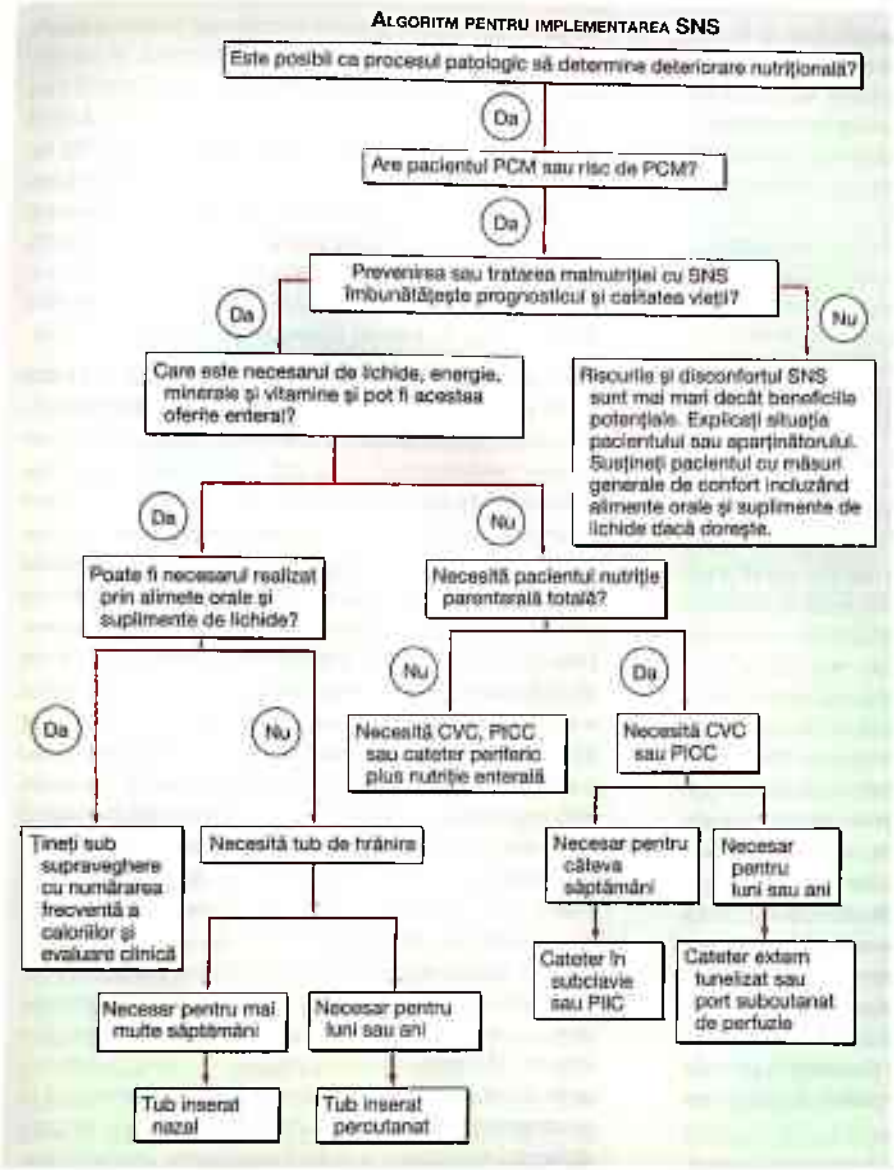


FIGURA 56-1
Luarea deciziei pentru implementarea suportului nutrițional specializat (SNS). CVC, cateter venos central; PIIC, cateter central inserat periferic. (Adaptat după capitolul din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e, de Lyn Howard, MD.)

inflamație (SRI). Al doilea constă în a determina dacă pacientul este semnificativ malnutrit, astfel încât funcțiile esențiale precum vindecarea rănilor, răspunsurile imune sau funcția ventilatorie să fie afectate (vezi Cap. 55). O scădere în greutate neintenționată > 10% în ultimele 6 luni sau un raport greutate/înălțime < 90% din standard, când este asociată cu afectare psihologică, reprezintă PCM semnificativă. Scăderea în greutate > 20% sau < 80% din standarde reflectă PCM severă. Prezența sau absența SRI ar trebui notată, din moment ce inflamația, leziunea sau infecția cresc rata de pierdere de țesut muscular. Răspunsul sistemic la inflamație are și efecte fiziopatologice care influențează răspunsurile nutriționale ca retenția de fluide și hiperglicemia, precum și afectarea răspunsurilor anabolice la suportul nutrițional.

Odată ce s-a determinat că un pacient este deja malnutrit sau prezintă riscul de a deveni malnutrit, pasul următor este de a decide dacă SNS va influența pozitiv răspunsurile pacientului la boală. În stadiul final al multor boli cronice însoțite de PCM, în particular la cei cu cancer sau tulburări neurologice terminale, nutriția nu poate inversa PCM sau îmbunătăți calitatea vieții. Deși furnizarea de mâncare și apă este o parte de bază a îngrijirii medicale, alimentația pe tub sau cateter, fie enteral, fie parenteral, este asociată cu riscuri și disconfort. Astfel, SNS ar trebui recomandată doar atunci când potențialele beneficii depășesc riscurile și ar trebui întreprinsă cu consimțământul pacientului. Ca și alte măsuri de susținere a vieții, terapia enterală și parenterală este dificil de încheiat odată ce a fost începută. Inițierea suportului nutrițional

poate fi adecvată înainte ca un prognostic final să fie determinat, dar acest lucru nu ar trebui să excludă oprirea ulterioară. Dacă prevenirea sau tratarea PCM cu SNS este adecvată, ar trebui determinate cerințele nutriționale și metoda de administrare. Calea optimă depinde de funcționarea intestinului și cumva de resursele tehnice disponibile.

Momentul pentru suportul nutrițional este bazat pe evaluarea statusului nutrițional preexistent, pe prezența și extinderea SRI și evoluția clinică anticipată. SRI este identificat prin semnele clinice standard ale leucocitozei, tahicardie, tahipnee și/sau creșterea sau scăderea temperaturii. Deși gradul hipoalbuminemiei oferă o estimare a severității SRI, nivelurile normale ale albuminei serice nu vor fi refăcute de suportul nutrițional adecvat până când SRI nu se remite, deși beneficiile nutriționale pot fi obținute prin hrănirea adecvată.

SRI poate fi clasificat ca sever, moderat sau ușor. Exemplele de SRI sever includ sepsis sau alte condiții inflamatorii precum pancreatita, care necesită îngrijire intensivă de urgență, traumatisme multiple cu un scor de severitate > 20-25 sau Apache II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) > 25, traumatisme craniene închise cu un scor Glasgow < 8 sau arsuri de gradul trei majore pe > 40% din suprafața corpului. SRI moderat include infecții, leziuni sau boli inflamatorii mai puțin severe, precum pneumonia, intervenții chirurgicale majore, insuficiență acută hepatică sau renală și exacerbări ale colitei ulcerative sau ale enteritei regionale necesitând spitalizare. De asemenea, PCM este clasificată ca severă, moderată sau minimală evaluată ca raport greutate/înălțime, scădere în greutate recentă în procente și indexul masei corporale. Indexul masei corporale în relație cu statusul nutrițional este listat în Tabelul 56-1. Un pacient cu SRI sever necesită hrănire timpurie în primele zile de îngrijire, întrucât boala este probabil să determine un aport alimentar spontan neadecvat în următoarele 7 zile. SRI moderat, cel mai frecvent apărut în perioada postoperatorie fără aport oral, care depășește 5 zile, beneficiază în urma hrănirii adecvate din ziua 5-7 dacă pacientul a fost inițial bine hrănit. Dacă malnutriția este severă, candidații pentru operația electivă majoră beneficiază de depleție nutrițională preoperatorie pentru 5-7 zile. Totuși, aceasta nu este posibilă în mod frecvent. De aceea, hrănirea postoperatorie timpurie este indicată. Pacienții cu SRI moderat și PCM moderat beneficiază de asemenea de hrănire timpurie în primele câteva zile.

TABEL 56-1

INDICELE DE MASĂ CORPORALĂ (IMC) ȘI STATUSUL NUTRIȚIONAL

INDICE DE MASĂ CORPORALĂ	STATUS NUTRIȚIONAL
> 30 kg/m^2	Obezitate
> 25-30 kg/m^2	Supraponderalitate
20-25 kg/m^2	Normal
< 18,5 kg/m^2	Malnutriție moderată
< 16 kg/m^2	Malnutriție severă
< 13 kg/m^2	Letal la bărbați
< 11 kg/m^2	Letal la femei

Sursă: După D. Driscoll, B. Bistrian: Parenteral and enteral nutrition in the intensive care unit, in *Intensive Care Medicine*, R. Irwin, J. Rippe (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.

EFICACITATEA SNS ÎN DIFERITELE STADII ALE BOLII Studiile de eficacitate au arătat că pacienții malnutriți, în timpul unei operații toraco-abdominale majore, beneficiază în urma SNS. Bolile critice care necesită îngrijire în secția de terapie intensivă (ICU), incluzând arsuri majore, traumatisme majore, sepsis sever, traumatisme craniene închise și pancreatită severă (tomografie computerizată pozitivă și APACHE II > 10), beneficiază de SNS timpuriu, indicat de reducerea mortalității și a morbidității. În boala gravă, inițierea SNS în primele 24 de ore de la leziune sau de la internarea în ICU este asociată cu o reducere de 50% a mortalității. Pacienții cu tulburări de acumulare a azotului în insuficiența renală și hepatică au o probabilitate a PCM > 50% și cel puțin un SRI moderat. SNS este asociat cu îmbunătățirea morbidității, incluzând rata infecției, encefalopatie, funcția ficatului sau cea renală și creșterea perioadei de spitalizare. Boala inflamatorie intestinală – incluzând, în mod particular, boala Crohn și, cu un grad mai mic, colita ulcerativă – produce adesea PCM. În ambulatoriu, SNS în boala Crohn poate îmbunătăți statusul nutrițional, calitatea vieții și probabilitatea remisiei. În cazul tulburărilor pulmonare la pacienții grav bolnavi, SNS îmbunătățește statusul ventilator, iar în leziunile acute ale plămânilor folosirea grăsimilor omega-3 ca o componentă a SNS îmbunătățește schimburile de gaze, dinamica respiratorie și reduce necesitatea ventilației mecanice. Greutatea corporală scăzută în boala pulmonară obstructivă cronică este asociată cu un status pulmonar și capacitate de efort diminuate și cu o rată ridicată a mortalității. Totuși, există puține dovezi convingătoare că SNS ca supliment caloric îmbunătățește funcția nutritivă și pulmonară. PCM este, de asemenea, comun în cancer și infecția cu HIV, deși mai puțin în cea din urmă, cu utilizarea unei terapii antiretrovirale foarte active. Când PCM se dezvoltă ca o consecință a SRI în aceste boli, este o probabilitate limitată a eficacității substanțiale ori a beneficiilor din SNS. Deși nu a fost realizat niciun studiu randomizat pentru SNS în hyperemesis gravidarum, sunt dovezi clinice considerabile că SNS ameliorează evoluția sarcinii.

RISCURI ȘI BENEFICII ALE SUPORTULUI NUTRIȚIONAL SPECIALIZAT Riscurile sunt determinate în principal de factori ce țin de pacient, precum

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

starea de alertă, capacitatea de deglutiție, calea de administrare, boli subiacente și experiența echipei de supervizare clinică. Cea mai sigură și puțin costisitoare abordare este de a evita SNS prin atenție ridicată la aportul oral de alimente, adăugând un supliment lichid oral sau, în anumite boli cronice, prin folosirea medicamentelor care stimulează apetitul. Monitorizarea aportului de nutrimente prin numărarea frecventă a caloriilor sau alegerea formulei orale este realizată cel mai bine de un nutriționist.

Tubul de hrănire enterală este adesea necesar la pacienții cu anorexie, afectarea deglutiției sau afecțiuni intestinale. Intestinul și organele digestive asociate lui obțin 70% din nutrimentele necesare în mod direct din alimente în lumen. Arginina, glutamina, acizii grași cu lanț scurt, acizii grași omega-3 cu lanț lung și nucleotidele disponibile în unele formule enterale specializate sunt în mod special importante pentru menținerea imunității. De asemenea, hrănirea enterală susține funcția intestinală prin stimularea fluxului sangvin splanhnic, a activității neuronale, a eliberării anticorpilor IgA și a secreției hormonilor gastrointestinali care stimulează activitatea trofică a intestinului. Acești factori susțin intestinul ca o barieră imunologică împotriva patogenilor enterici. Din aceste motive, nutriția luminală ar trebui folosită, chiar și când PN este necesară pentru a furniza cea mai mare parte a suportului nutrițional. Combinația dintre alimentația enterală, fie orală, fie prin sondă enterală, și cea parenterală scurtează adesea tranziția către alimentația enterală totală, care în general poate fi folosită când > 50% din necesar se poate administra enteral. Beneficiul nutrițional substanțial poate fi atins oferind aproximativ 50% din nevoile energetice pentru perioade mai mari de 10 zile, dacă necesarul de proteine și alte nutrimente esențiale este realizat. Pentru perioade mai lungi de timp, ar fi de preferat să ofere mai degrabă 75-80% din necesarul de energie, decât hrănire totală, dacă acesta îmbunătățește toleranța gastrointestinală, controlul glicemiei și evitarea administrării fluidelor în exces.

În trecut, repausul intestinului prin PN a fost fundamentul tratamentului pentru mai multe tulburări gastrointestinale severe. Totuși, valoarea oferirii chiar și a unor cantități minime de EN este acum larg acceptată. Protocoalele pentru a facilita utilizarea pe scară largă a EN includ inițierea în primele 24 de ore de internare în secția de terapie intensivă, folosirea agresivă a poziției drepte a capului, tuburile de alimentare postpiloric și nazojejunal, agenții prokinetici, accelerarea vitezei de hrănire, toleranța reziduurilor gastrice mari și algoritmi de asistență medicală pentru progresia hrănirii. PN singură este, în general, necesară doar pentru disfuncția severă a intestinului din cauza ileusului prelungit, a obstrucției sau a pancreatitei hemoragice grave. La pacientul grav bolnav, hrănirea adecvată prin PN, inițiată în primele 24 de ore de îngrijire, îmbunătățește rata mortalității și este mai eficientă decât EN întârziată. Hrănirea timpurie a bolnavului grav din ICU este asociată cu o reducere de 50% a mortalității, însă produce, de asemenea, și o creștere cu 50% a riscului de infecție. O mare parte din creșterea morbidității legată de PN și EN este cauzată de hiperglicemie, care poate fi redusă semnificativ prin tratament intensiv cu insulină. Nivelul necesar de glicemie pentru realizarea acestui obiectiv, fie < 110 mg/dL, fie doar < 150 mg/dL, nu este încă definit. Pacienții supuși intervenției chirurgicale, hrăniți corespunzător, pot beneficia de o gamă de glucoză mai mică, dar studiile asupra tratamentului intensiv cu insulină, fără o alimentație completă, au demonstrat îmbunătățirea ratei mortalității și a morbidității cu un control mai lax al glucozei < 180 mg/dL.

Deși PN a fost inițial destul de scumpă, componentele sale sunt acum mai puțin costisitoare decât formulele speciale enterale. Plasarea percutanată a unui cateter venos central în vena subclavie sau vena jugulară internă cu avansare în vena cavă superioară poate fi realizată la patul bolnavului de personal calificat și folosind tehnici sterile. Cateterele centrale inserate periferic (PICC) pot fi, de asemenea, plasate în lumenul venei centrale, dar această tehnică este în mod obișnuit mai adecvată pentru pacienții care nu sunt în ICU. Cateterele în subclavie sau jugulara internă prezintă un mare risc, incluzând pneumotorax sau leziuni vasculare grave, dar ele sunt bine tolerate și pot fi schimbate mai degrabă cu un fir decât să solicite reinserarea atunci când se exclude infecția de cateter. Cateterele inserate periferic sunt dependente de fluxul legat de poziție, iar cateterele nu pot fi schimbate cu un fir. Inserarea unui tub nazogastric este o procedură la patul pacientului, dar mulți pacienți în stare critică au golirea gastrică afectată, ceea ce crește riscul de pneumonie de aspirație. Acest risc poate fi redus prin hrănirea direct în jejun, dincolo de ligamentul lui Treitz. Aceasta necesită de obicei ghidaj fluoroscopic sau plasare endoscopică. La pacienții care au laparotomii planificate sau alte afecțiuni în care este necesară SNS prelungit este avantajoasă plasarea unui tub jejunal de hrănire în momentul intervenției chirurgicale.

Cu toate că SNS este administrat de obicei în spitale, unii pacienți au nevoie de SNS pe termen lung. Dacă au un mediu sigur și dorința de a învăța tehnici de autoîngrijire, SNS poate fi administrat la domiciliu. Rezultatele clinice ale pacienților cu tulburări intestinale severe, tratați la domiciliu cu PN sau EN sunt redate în **Tabelul 56-2.** La domiciliu, PN este de obicei administrată în timpul nopții, pentru a oferi o mai mare libertate în timpul zilei. Alte considerente importante în determinarea gradului de adecvare a PN sau EN la domiciliu constau în prognosticul pacientului (mai lung de câteva luni) și abilitatea terapiei de a îmbunătăți calitatea vieții. Recentele

TABEL 56-2

REZUMAT AL EVOLUȚIEI PENTRU PACIENȚII CARE PRIMESC SUPORT NUTRIȚIONAL ENTERAL ȘI PARENTERAL LA DOMICILIU (HPEN)

				STATUSUL TERAPIEI, % LA UN AN[b]			STATUSUL REABILITĂRII, % ÎN PRIMUL AN[c]			COMPLICAȚII PER PACIENT PE AN[d]	
DIAGNOSTIC	NUMĂR ÎN GRUP	VÂRSTA ÎN ANI	RATA DE SUPRAVIEȚUIRE[a] CU TRATAMENT, %	NUTRIȚIE ORALĂ COMPLETĂ	CONTINUAT CU HPEN	DECES	C	P	M	HPEN	NON-HPEN
Nutriție parenterală la domiciliu											
Boala Crohn	562	36	96	70	25	2	60	38	2	0,9	1,1
Boala ischemică intestinală	331	49	87	27	48	19	53	41	6	1,4	1,1
Tulburare de motilitate	299	45	87	31	44	21	49	39	12	1,3	1,1
Malformație intestinală congenitală	172	5	94	42	47	9	63	27	11	2,1	1,0
Hyperemesis gravidarum	112	28	100	100	0	0	83	16	1	1,5	3,5
Pancreatită cronică	156	42	90	82	10	5	60	38	2	1,2	2,5
Enterita de radiație	145	58	87	28	49	22	42	49	9	0,8	1,1
Obstrucții cronice prin aderențe	120	53	83	47	34	13	23	68	10	1,7	1,4
Fibroză chistică	51	17	50	38	13	36	24	66	16	0,8	3,7
Cancer	2122	44	20	26	8	63	29	57	14	1,1	3,3
SIDA	280	33	10	13	6	73	8	63	29	1,6	3,3
Nutriție enterală la domiciliu											
Tulburări neurologie ale deglutiției	1134	65	55	19	25	48	5	24	71	0,3	0,9
Cancer	1644	61	30	30	6	59	21	59	21	0,4	2,7

[a] Rata de supraviețuire în urma terapiei are valoare la un an, calculată prin metoda *life table*. Aceasta este diferită de procentajul listat în coloana cu decese, sub „Statusul terapiei", din moment ce toți pacienții cu obiective cunoscute sunt luați în considerare mai târziu la această măsurătoare. Raportul decese observate/decese așteptate este echivalent cu raportul standard al mortalității.
[b] Nu sunt arătați pacienții care s-au întors la spital sau care au schimbat tipul de terapie în 12 luni.
[c] Reabilitarea este considerată completă (C), parțială (P) sau minimă (M), raportată la abilitatea pacienților de a întreprinde activități normale în funcție de vârstă.
[d] Complicațiile se referă doar la acele cazuri care au condus la respitalizare.
Sursă: Din North American HPEN Registry. Adaptat după capitolul din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e, de Lyn Howard.

progrese în tehnicile chirurgicale și în terapiile imunosupresoare au făcut transplantul intestinal o alternativă viabilă pentru pacienții care au nevoie de-a lungul vieții de nutriție parenterală la domiciliu. Deși calitatea vieții poate fi îmbunătățită de transplantul intestinal raportată la PN administrat la domiciliu, supraviețuirea pe termen lung, chiar și în centrele cele mai performante, este încă oarecum mai mică în cazul transplantului.

SUPORTUL NUTRIȚIONAL SPECIFIC AFECȚIUNII SNS este, în principiu, o terapie de suport și constituie terapia primară doar pentru tratamentul sau profilaxia malnutriției. Anumite afecțiuni necesită modificarea suportului nutrițional din cauza afectării organelor sau a sistemelor. De exemplu, în tulburările de acumulare a azotului, aportul de proteine trebuie redus. Cu toate acestea, în cazul bolii renale, cu excepția unor perioade

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

scurte de câteva zile, aportul proteinelor ar trebui să se apropie de nivelurile recomandate de cel puțin 0,8 g/kgcorp sau până la 1,2 g/kgcorp, atâta timp cât ureea din sânge nu depășește 100 mg/dL. Dacă acest lucru nu este posibil, atunci dializa sau alte terapii de substituție renală pot fi utilizate. În insuficiența hepatică, ar putea fi încercat un aport de 1,2-1,4 g/kgcorp până la 1,5 g/kgcorp, atât timp cât encefalopatia cauzată de intoleranța la proteine nu este implicată. În cazul prezenței intoleranței la proteine, sunt disponibile formule care conțin 35-50% aminoacizi cu catenă ramificată, doza fiind 1,2-1,4 g/kgcorp. Pacienții cardiaci și mulți alți pacienți stresați beneficiază adesea de restricția de fluide și sodiu la un nivel de 1000 mL din totalul formulei nutriției parenterale și 5-20 meq de sodiu pe zi. În cazul pacienților cu PCM sever cronic, caracterizați de scăderi grave de greutate și atrofie tisulară, TPN trebuie instaurat treptat, din cauza antinatrieurezei, antidiurezei și acumulării intracelulare de potasiu, magneziu și fosfor care se dezvoltă ca o consecință a nivelurilor ridicate de insulină. Această modificare a TPN este de obicei realizată prin limitarea aportului de lichide la aproximativ 1000 mL, cu conținut modest de carbohidrați de 10-20% dextroză, sodiu scăzut și mult potasiu, magneziu și fosfor, cu evaluare zilnică atentă a statusului de fluide și electroliți. Proteinele nu trebuie restricționate.

STRUCTURA REGIMURILOR INDIVIDUALE

NECESARUL DE FLUIDE

Necesarul de fluide zilnic este de 30 mL/kgcorp, din toate sursele (perfuzii, tub sau pe cale orală), plus orice înlocuitor al pierderilor anormale, cum ar fi din diureza osmotică, drenarea nazogastrică, secreții din plăgi sau pierderile diareice/stome. Pierderile de minerale și electroliți pot fi estimate sau măsurate și, de asemenea, este nevoie să fie înlocuite (**Tabelul 56-3**). Restricția de fluide ar putea fi necesară la pacienții cu supraîncărcare lichidiană și aportul de fluide poate fi limitat la 1200 mL/zi dacă urina este singurul surplus semnificativ de fluide. Atunci când supraîncărcarea gravă de fluide este prezentă, soluția TPN recomandată pentru administrarea venoasă centrală este un litru de soluție concentrată cu aminoacizi cristalini 7% (70 g) și 21% dextroză (210 g), care furnizează cantitatea de azot și glucoză recomandată.

Pacienții care necesită PN sau EN în cazul îngrijirii acute au, în general, un element de adaptare hormonală asociată la boala gravă subiacentă (de exemplu, secreție crescută de hormon antideuretic, aldosteron, insulină, glucagon sau cortizol) care cauzează retenție de fluide și hiperglicemie. Creșterea în greutate la un bolnav în stare critică, indiferent dacă beneficiază sau nu de SNS, este invariabil consecința retenției de fluide, întrucât acumularea de țesut muscular, chiar și cu alimentație, este minimă în faza acută a bolii. Întrucât eliminarea excesului de fluide poate fi dificilă, este mai eficientă limitarea consumului de lichide, pentru a echilibra aportul cu eliminările.

NECESARUL ENERGETIC

Consumul energetic total cuprinde consumul (cheltuiala) de energie în repaus, consumul de energie în activitate și efectul termic al alimentelor (vezi Cap. 55). Consumul de energie în repaus (două treimi) include caloriile necesare pentru metabolismul bazal în condiții de repaus la pat. Consumul de energie în activitate reprezintă un sfert până la o pătrime din total, iar efectul termic al hrănirii este de aproximativ 10% din consumul total de energie. Pentru persoanele sănătoase cu o alimentație normală, consumul total de energie este de aproximativ 30-35 kcal/kgcorp. Cu toate că boala gravă crește cheltuiala de energie în repaus, doar la persoanele inițial bine hrănite cu cel mai mare răspuns inflamator sistemic, cum ar fi în cazul traumatismelor multiple severe, al arsurilor, al traumatismelor craniene închise sau al sepsisului, consumul energetic total ajunge la 40–45

TABEL 56-3

VOLUMELE DE FLUID ENTERIC ȘI CONȚINUTUL LOR DE ELECTROLIȚI[a]

	L/d	Na	K	Cl	HCO_3	H
Aport oral	2-3					
Secreții enterice						
Salivă	1-2	15	30	15	50	–
Suc gastric	1,5-2	50-70	5-15	90-120	0	70-100
Bilă	0,5-1,5	120-150	5-15	80-120	30-50	–
Pancreas	0,5-1	100–140	10	70-100	60-110	–
Intestin subțire	1-2	80-140	10-20	80-120	20-40	–

[a] Toate în meq/L.

Sursă: Adaptat după capitolul din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e, Lyn Howard.

kcal/kgcorp. Pacientul bolnav cronic cu atrofie tisulară are un consum redus de energie bazală, precum și inactivitate, ceea ce duce la un consum total de energie de aproximativ 20-25 kcal/kgcorp. Aproximativ 95% dintre acești pacienți au nevoie de < 30 kcal/kgcorp pentru a ajunge la echilibru energetic. Întrucât produce aproximativ 50% din consumul de energie măsurat, SNS este cel puțin la fel de eficace pentru primele 10 zile de boală critică, măsurarea efectivă a consumului de energie nefiind în general necesară în perioada timpurie a SNS. Cu toate acestea, la pacienții care rămân în stare critică după mai multe săptămâni, cu malnutriție severă, pentru care estimările consumului de energie nu sunt fiabile, sau la cei la care nu se poate întrerupe ventilația mecanică, este rezonabil să fie măsurat consumul de energie efectiv și să se vizeze echilibrul energetic de 1,2 ori cheltuielile măsurate cu SNS.

Rezistența la insulină din cauza SRI este asociată cu creșterea gluconeogenezei și reducerea utilizării periferice a glucozei, fapt ce predispune pacientul la hiperglicemie. Acest lucru este agravat la pacienții care primesc carbohidrați exogeni prin SNS. Normalizarea nivelului de glucoză din sânge prin perfuzia cu insulină la pacienții în stare critică ce beneficiază de SNS reduce morbiditatea și mortalitatea. La pacienții cu malnutriție ușoară sau moderată, un obiectiv rezonabil este de a oferi suport metabolic pentru a îmbunătăți sinteza proteinelor și a menține homeostazia metabolică. Nutriția hipocalorică care furnizează doar aproximativ 1000 kcal/zi și 70 g de proteine până la 10 zile necesită mai puține fluide și reduce riscul controlului glicemic slab. Conținutul de energie poate fi mărit la 20-25 kcal/kgcorp cu 1,5 g proteine/kgcorp, când permit condițiile metabolice și cu siguranță în cea de-a doua săptămână de SNS. Pacienții cu traumatisme multiple, traumatism cranian închis și arsuri severe au deseori cheltuieli energetice mult mai mari, dar sunt puține dovezi că furnizarea a mai mult de 30 kcal/kgcorp are beneficii suplimentare, crescând substanțial riscul de hiperglicemie.

În general, pentru că glucoza este un combustibil tisular esențial, glucoza și aminoacizii sunt furnizați parenteral până când este atins nivelul consumului energetic în repaus. În acest moment, adăugarea de grăsimi devine benefică, deoarece mai multă glucoză parenterală stimulează lipogeneza de novo din ficat – un proces ineficient energetic. Trigliceridele polinesaturate cu lanț lung, de exemplu uleiul de soia, reprezintă ingredientul principal în majoritatea emulsiilor de grăsimi parenterale și în majoritatea grăsimilor din formulele de hrănire enterală. Aceste emulsii pe bază de ulei vegetal furnizează acizi grași esențiali. Formulele de hrănire enterală au un conținut de grăsime care variază de la 3% din calorii până la 50% din calorii, în timp ce grăsimile parenterale sunt în recipiente separate cu 10%, 20% și 30% emulsii care pot fi perfuzate separat sau amestecate de farmacie, în condiții controlate, ca un amestec total de nutrimente cu glucoză, aminoacizi, lipide, electroliți, vitamine și minerale. Deși grăsimile parenterale sunt necesare pentru doar 3% din necesarul de energie pentru a satisface cerințele esențiale de acizi grași, când este oferit ca un amestec de carbohidrați, grăsimi și proteine, 2-3% dintre grăsimile din amestecurile TPN, reprezentând aproximativ 20-30% din calorii sub formă de grăsimi, asigură stabilitatea emulsiei. Dacă sunt oferite separat, grăsimile parenterale nu ar trebui să depășească 0,11 g/kgcorp/oră sau aproximativ 100 g în decursul a 12 ore – echivalent cu 1 L din 10% grăsimi parenterale și 500 mL din 20% grăsimi parenterale.

Trigliceridele cu lanț mediu, care conțin acizi grași saturați cu lungimea catenei de 6, 8, 10 sau 12 atomi de carbon, sunt furnizate într-un număr de formule enterale pentru nutriție, deoarece acestea sunt absorbite în mod preferențial. Uleiul de pește conține acizi grași polinesaturați din familia omega-3, care s-a dovedit că îmbunătățesc funcția imunitară și reduc răspunsul inflamator.

Carbohidrații sunt oferiți ca glucoză hidrică ce furnizează 3,4 kcal/g în formulele PN. În formulele enterale, glucoza este sursa carbohidraților în așa-numitele diete monomerice. Aceste diete furnizează proteine, precum și aminoacizi și grăsimi în cantități minimale (3%) pentru a se satisface cerințele esențiale de acizi grași. Formulele monomerice sunt proiectate pentru a optimiza absorbția în cazul unui intestin sever compromis. Aceste formule, precum și dietele de îmbunătățire a sistemului imunitar, sunt destul de costisitoare. În dietele polimerice, sursa carbohodraților este, de obicei, un polizaharid osmotic mai activ, proteina este de obicei soia sau proteina cazeină și grăsimea este prezentă în cantități de la 25 pînă la 50%. Astfel de formule sunt, de obicei, bine tolerate de pacienții cu intestin normal, iar câteva sunt acceptate pentru consumul oral.

NECESARUL DE PROTEINE SAU AMINOACIZI

Deși doza dietetică recomandată pentru proteine este de 0,8 g/kgcorp/zi, rata maximă de saturare apare la 1,5 g/kg în malnutriție. La pacienții sever catabolici, acest nivel ridicat minimează pierderea de proteine. La pacienții care necesită SNS, în cazul îngrijirii acute, se recomandă cel puțin 1 g/kgcorp, cu cantități mai mari, până la 1,5 g/kg, așa cum permite toleranța de volum, cea renală și cea hepatică. Formulele standard parenterale și enterale conțin proteine de valoare biologică ridicată și satisfac necesarul pentru cei opt aminoacizi esențiali, atunci când este atins necesarul de azot. În condiții de intoleranță la proteine, cum ar fi insuficiența renală sau hepatică, formulele modificate de aminoacizi trebuie luate în considerare. În insuficiența hepatică, formulele îmbunătățite de aminoacizi cu catenă ramificată par să îmbunătățească rezultatele. Aminoacizii condiționat esențiali pot avea, de asemenea, beneficii în cantități suplimentare.

Echilibrul proteic (acizi) oferă o măsură a eficienței hrănirii pentru PN sau EN. Se calculează ca aport de proteine/6,25 deoarece proteinele sunt, în medie, 16% azot

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 56-4

ADAOSUL ZILNIC OBIȘNUIT DE ELECTROLIȚI ÎN NUTRIȚIA PARENTERALĂ

ELECTROLIȚI	ECHIVALENTUL PARENTERAL PENTRU RDA	APORTUL OBIȘNUIT
Sodiu		1-2 meq/kgcorp + înlocuire, dar poate fi redus la 5-40 meq/zi
Potasiu		40-100 meq/zi + înlocuirea pierderilor neobișnuite
Clor		Cât este necesar pentru echilibrul acido-bazic, dar, de obicei, 2:1 până la 1:1 cu acetat
Acetat		Cât este necesar pentru echilibrul acido-bazic
Calciu	10 meq	10-20 meq/zi
Magneziu	10 meq	8-16 meq/zi
Fosfor	30 mmol	20-40 mmol

(N), minus uree N (UUN) din urina pe 24 de ore, plus 4 g N, care reflectă alte pierderi de N. La pacientul cu boală gravă, un echilibru ușor negativ de 2-4 g N/zi este, de obicei, obținut cu un echilibru similar, ușor pozitiv, la pacientul în recuperare. Fiecare gram de azot reprezintă aproximativ 30 g țesut.

TABEL 56-5

NECESARUL DE MULTIVITAMINE PARENTERALE PENTRU ADULȚI

VITAMINE	VALOAREA REVIZUITĂ RECENT
Vitamina A	3300 UI
Tiamină (B_1)	6 mg
Riboflavină	3,6 mg
Niacină (B_3)	40 mg
Acid folic	600 mg
Acid pantotenic	15 mg
Piridoxină (B_6)	6 mg
Ciancobalamină (B_{12})	5 µg
Biotină	60 µg
Acid ascorbic	200 mg
Vitamina D	200 UI
Vitamina E	10 UI
Vitamina K[a]	150 µg

[a] Un produs este disponibil fără vitamina K. Suplimentarea cu vitamina K este recomandată la 2-4 mg/săptămână la pacienții care nu primesc tratament anticoagulant oral dacă se folosește acest produs.

TABEL 56-6

SUPLIMENTAREA PARENTERALĂ A OLIGOMINERALELOR PENTRU ADULȚI[a]

OLIGOMINERAL	APORT
Zinc	2,5-4 mg/zi, un plus de 10-15 mg/zi/L de fecale sau secreție prin ileostomă
Cupru	0,5-1,5 mg/zi, posibilitatea de retenție în obstrucția tractului biliar
Mangan	0,1-0,3 mg/zi, posibilitatea de retenție în obstrucția tractului biliar
Crom	10-15 µg/zi
Seleniu	20-100 µg/zi, necesar pentru PN pe termen lung, opțional pentru TPN pe termen scurt
Molibden	20-120 µg/zi, necesar pentru PN pe termen lung, opțional pentru PN pe termen scurt
Iod	75-150 µg/zi, necesar pentru PN pe termen lung, opțional pentru PN pe termen scurt

[a] Produsele comerciale sunt disponibile cu primele patru, primele cinci și toate cele șapte dintre aceste metale în cantitățile recomandate.
Abrevieri: PN, nutriție parenterală; TPN, nutriție totală parenterală.

NECESARUL DE VITAMINE ȘI MINERALE

Necesarul de electroliți parenterali, vitamine și minerale este redat în **Tabelele 56-4, 56-5** și **56-6**. Modificările electrolitice sunt necesare în pierderi gastrointestinale substanțiale prin drenaj nazogastric sau pierderi intestinale prin fistule, diaree sau evacuările prin stomă. Astfel de pierderi implică, de asemenea, pierderi suplimentare de calciu, magneziu și zinc. Pierderile excesive de urină sau potasiu din cauza amfotericinei sau pierderile de magneziu asociate cu cisplatina sau insuficiența renală necesită ajustări ale sodiului, ale potasiului, ale magneziului, ale fosforului și ale echilibrului acido-bazic. Necesarul de vitamine și oligoelemente este îndeplinit de furnizarea zilnică a unui supliment complet parenteral de vitamine și oligoelemente pentru PN și a unor cantități adecvate de formule de hrănire enterale, care conțin aceste micronutrimente.

NUTRIȚIA PARENTERALĂ

TEHNICA PERFUZIEI ȘI MONITORIZAREA PACIENTULUI

Nutriția parenterală printr-o venă periferică este limitată de osmolalitate și de constrângerile de volum. Soluțiile care conțin mai mult de 3% aminoacizi și 5% glucoză (290 kcal/L) sunt slab tolerate periferic. Grăsimile parenterale (20%) pot fi oferite pentru a crește furnizarea de calorii. Volumul total necesar pentru a furniza un aport de proteine

minim de 60 g și 1680 kcal totale este 2,5 L. Mai mult decât atât, riscul morbidității și al mortalității semnificative prin incompatibilitatea sărurilor de calciu și fosfor este mai crescut în aceste regimuri cu osmolalitate și glucoză scăzute. Hrănirea parenterală printr-o venă periferică este în general concepută ca un supliment pentru hrănirea orală și nu este optimă în cazul bolnavului grav. Nutriția parenterală periferică poate fi benefică prin adăugarea de cantități mici de heparină – 1000 U/L, și a unei co-perfuzii cu grăsimi parenterale pentru a reduce osmolalitatea, dar constrângerile de volum încă limitează valoarea acestei terapii. PICC poate fi utilizată pentru scurt timp cu scopul de a furniza soluții perenterale concentrate pe bază de glucoză, cu 20-25% dextroză și 4-7% aminoacizi, evitând în același timp unele dintre complicațiile cauzate de plasarea cateterului printr-o venă mare centrală. Cu liniile PICC, totuși, fluxul poate fi fixat în funcție de poziție, iar liniile nu pot fi schimbate cu un fir pentru a monitoriza infecția. Din aceste motive, în boala critică, sunt de preferat cateterele plasate central. Abordarea subclaviculară este cea mai bine tolerată de către pacienți și este cea mai ușor de pansat. Abordarea jugulară este mai puțin probabil să conducă la pneumotorax. Abordarea femurală nu este recomandată din cauza riscului mare de infecție de cateter. Pentru hrănirea pe termen lung la domiciliu, cateterele tunelizate și implanturile de port reduc riscul de infecție și sunt mai bine acceptate de pacienți. Cu toate acestea, cateterele tunelizate necesită plasarea în sala de operație.

Cateterele sunt formate din elastomer de silicon (silastic), poliuretan sau clorură de polivilin. Cateterele silastice sunt mai puțin trombogene și sunt cele mai potrivite pentru cateterele tunelizate. Poliuretanul este cel mai potrivit pentru cateterele temporare. Schimbarea pansamentului cu tifon uscat la intervale regulate ar trebui efectuată de asistente specializate în îngrijirea cateterelor, pentru a evita infecțiile. Soluția pe bază de clorhexidină este mai eficientă decât compușii pe bază de alcool sau de iod. O monitorizare adecvată a pacienților aflați sub PN este rezumată în **Tabelul 56-7**.

TABEL 56-7

MONITORIZAREA PACIENTULUI CU NUTRIȚIE PARENTERALĂ

Date clinice monitorizate zilnic	
Sentimentul general al stării de bine	
Forța demonstrată prin ridicarea din pat, mersul pe jos, exerciții de rezistență, dacă este cazul	
Semnele vitale incluzând temperatura, tensiunea arterială, pulsul și frecvența respiratorie	
Echilibrul de fluide: greutatea de cel puțin câteva ori pe săptămână, aportul (parenteral și enteral) vs. consumul de lichide (urină, scaun, drenaj gastric, plăgi, stomă)	
Echipamentul de administrare a nutriției parenterale: sondă, pompă, filtru, cateter, pansament	
Compoziția soluției nutritive	
Date de laborator zilnice	
Glicemie prin test rapid din deget	De trei ori pe zi până se stabilizează
Glicemie, Na, K, Cl, HCO_3, BUN	Zilnic până se stabilizează, apoi de două ori pe săptămână
Creatinina serică, albumină, PO_4, Ca, Mg, Hb/Ht, WBC	Inițial, apoi de două ori pe săptămână
INR	Inițial, apoi săptămânal
Testele micronutrimentelor	În funcție de recomandare

Abrevieri: BUN, uree sangvină; Hb, hemoglobină; Ht, hematocrit; INR, raportul internațional normalizat; WBC, leucocite.
Sursă: Adaptat după capitolul din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e, Lyn Howard.

COMPLICAȚII

Mecanice

Inserarea unui cateter venos central ar trebui efectuată de personal specializat și cu experiență, folosind tehnici aseptice pentru a limita complicațiile majore de pneumotorax și lezarea sau puncția accidentală arterială. Poziția cateterului trebuie confirmată radiologic în vena cavă superioară, distal față de joncțiunea cu vena jugulară sau subclavie și nu direct pe peretele vasului. Tromboza legată de cateter poate să apară la locul de intrare în venă și să se extindă la cateter. Infecția de cateter predispune la tromboză, la fel ca și SRI. Adăugarea a 6000 U de heparină zilnic în formula parenterală la pacienții spitalizați, care au catetere temporare, reduce riscul formării dopului de fibrină și a infecției de cateter. Cateterele temporare pe care se formează un trombus trebuie eliminate și, pe baza constatărilor clinice, se aplică tratament cu anticoagulante. Terapia trombolitică trebuie luată în considerare pentru pacienții cu catetere permanente, în funcție de ușurința înlocuirii și prezența unui acces rezonabil la vene. Tratamentul cu doze mici de wafarină, 1 mg/zi, reduce riscul de tromboză în cazul cateterelor permanente folosite în PN aplicat la domiciliu, dar poate fi necesară anticoagularea completă la pacienții care suferă de tromboză recurentă legată de cateterele permanente. O recomandare recentă a Food and Drug Administration din SUA spune că reformularea multivitaminelor parenterale pentru a include vitamina K într-o doză de 150 μg zilnic poate afecta eficacitatea tratamentului cu doze mici de wafarină. Există o versiune „fără vitamina K" pentru pacienții care beneficiază de acest tratament. Cateterele pot fi astupate mecanic, sau pot fi, de asemenea, astupate prin fibrină la vârf, prin grăsime, minerale sau prin medicamente intraluminal. Aceste ocluzii pot fi gestionate cu doze mici de alteplază pentru fibrină, cu adăugarea de alcool 70% pentru grăsimi, cu 0,1 *N* acid clorhidric pentru precipitatele minerale și fie cu 0,1 *N* acid clorhidric, fie cu 0,1 *N* hidroxid de sodiu pentru medicamente, în funcție de pH-ul lor.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 56-8

TULBURĂRILE METABOLICE SELECTATE ȘI CORECTAREA LOR

TULBURARE	CAUZĂ	ACȚIUNEA DE CORECTARE CU PN
Hiponatremie	Nivel crescut al apei totale din organism sau nivel scăzut al sodiului total din organism	Scăderea apei libere sau creșterea nivelului de sodiu
Hipernatremie	Apare, de obicei, asociată cu lichide izotonice sau hipertonice în exces, urmate de administrarea diureticelor cu eliminarea apei libere; poate, de asemenea, să apară în deshidratare și nivel normal de sodiu total	Creșterea nivelului de apă liberă din organism pentru a produce echilibrul net pozitiv al fluidelor, menținând echilibrul de sodiu și clor
Hipokaliemie	Aport inadecvat legat de necesități Diureză excesivă, disfuncție tubulară Deficiență de magneziu Alcaloză metabolică Hiperinsulinemie	Se utilizează suplimente Se utilizează suplimente Creșterea magneziului în PN Se corectează alcaloza Menținerea constantă a PN, se crește potasiul
Hiperkaliemie	Aport excesiv Acidoză metabolică Disfuncție renală	Se reduc suplimentele Se evaluează acidoza, se tratează cu săruri acetat în PN și se scade potasiul Se evaluează pacientul și se ajustează PN dacă este indicat
Hipocalcemie	Răspuns reciproc la repleția de fosfor Efect al bolii grave Sindrom de malabsorbție severă	Creșterea calciului Creșterea calciului Se suplimentează cu calciu
Hipercalcemie	Administrare excesivă sau patologic (cancer, hiperparatiroidism)	Reducerea sau eliminarea calciului
Hipomagneziemie	Necesar crescut din cauza utilizării diureticelor, a alcoolismului, a malabsorbției, a malnutriției Boală gravă	Suplimentare cu magneziu Suplimentare cu magneziu
Hipofosfatemie	Aportul inadecvat în raport cu nevoile legate de malnutriție, consumul de alcool Aport crescut de calciu	Suplimentare cu fosfor Utilizarea suplimentelor
Hiperfosfatemie	Administrare excesivă sau agravarea funcției renale	Reducerea fosforului
Azotemie	Perfuzare excesivă de aminoacizi sau agravarea funcției renale	Reducerea nivelului de aminoacizi, dar luând în considerare terapia de substituție renală, dacă nu poate furniza proteine 1 g/kgcorp pentru perioade prelungite

Abrevieri: PN, nutriție parenterală.

Metabolice

Cele mai frecvente probleme referitoare la PN sunt supraîncărcarea lichidiană și hiperglicemia (**Tabelul 56-8**). Dextroza hipertonică stimulează un nivel de insulină mult mai mare decât alimentația. Întrucât insulina este un hormon antinatriuretic și antidiuretic potent, hiperinsulinemia conduce la retenția de sodiu și de lichide. În absența pierderilor gastrointestinale sau a disfuncțiilor renale, retenția netă de fluide este probabilă când aportul total de lichide depășește 2000 mL/zi. Monitorizarea atentă a masei corporale, precum și a aportului și a eliminării de fluide, este necesară pentru a preveni aceste complicații. În absența unei insuficiențe renale semnificative, sodiul din urină trebuie să fie < 10 meq/L. Aportul de sodiu în cantități limitate de 40 meq/zi și utilizarea atât a glucozei, cât și a grăsimilor în amestecurile PN pentru a scădea totalul de glucoză și sodiu vor ajuta la scăderea retenției de fluide. Nivelul ridicat de insulină crește, de asemenea, și transportul intracelular de potasiu, magneziu și fosfor, care poate accelera un sindrom periculos de realimentare, dacă conținutul total de glucoză al soluției PN este avansat prea repede la pacienții grav malnutriți. Este în general cel mai bine ca PN să înceapă cu < 200 g glucoză/zi pentru a evalua toleranța la glucoză. Insulina obișnuită poate fi adăugată la formula PN pentru a stabili un control glicemic, iar dozele de insulină pot fi crescute proporțional cu avansarea glucozei. Ca regulă generală, pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent necesită aproximativ de două ori doza de insulină obișnuită când beneficiază de TPN la 20-25 kcal/kgcorp, în mare parte ca urmare a administrării parenterale a glucozei și a unor pierderi de insulină prin containerul TNP. Ca o estimare aproximativă, cantitatea de insulină poate fi asigurată într-o proporție similară cu

cantitatea de calorii asimilată ca TPN în legătură cu hrănirea completă, iar insulina poate fi plasată în TPN. Insulina obișnuită administrată subcutanat (s.c.) poate fi furnizată pentru a îmbunătăți controlul glucozei, evaluată prin măsurarea glicemiei la fiecare 6 ore. Aproximativ două treimi din cantitatea totală pe 24 de ore poate fi adăugată a doua zi cu suplimente de insulină s.c., după cum este necesar. Creșterea concentrației în TPN trebuie să se facă atunci când se stabilește un control rezonabil al glucozei, iar doza de insulină este ajustată proporțional cu caloriile adăugate sub formă de glucoză și aminoacizi. Acestea sunt reguli generale și conservatoare. Având în vedere impactul clinic advers al hiperglicemiei, ar putea fi necesar să se aplice terapia intensivă cu insulină prin perfuzie separată cu un protocol standard, pentru a stabili controlul inițial. Odată stabilită, această doză de insulină poate fi adăugată la formula PN. Dezechilibrul acido-bazic este, de asemenea, comun în timpul terapiei PN. Formulele aminoacizilor sunt tamponate, dar pacienții în stare critică sunt predispuși la acidoză metabolică, de cele mai multe ori din cauza insuficienței renale tubulare. Utilizarea sărurilor de sodiu sau a acetatului de potasiu în formula PN poate soluționa această problemă. Bicarbonatul nu trebuie utilizat pentru că este incompatibil cu formulele TPN. Drenajul nazogastric produce alcaloză hipocloremică ce poate fi gestionată acordând atenție echilibrului clorului. Ocazional, acidul clorhidric poate fi necesar pentru un răspuns mai rapid sau atunci când tratamentul diuretic limitează capacitatea de a furniza clorură de sodiu substanțială. Până la 100 meq/L și până la 150 meq de acid clorhidric pe zi poate fi plasat într-o formulă TPN fără grăsimi.

Infecțioase

Infecții la nivelul accesului cateterelor centrale apar rareori în primele 72 de ore. Febra manifestată în această perioadă este cauzată, de obicei, de o infecție cu altă localizare sau din alte cauze. Febra care se dezvoltă în timpul PN poate fi abordată prin verificarea locului de acces al cateterului și, dacă acesta pare curat, prin schimbarea cateterului printr-un fir și prelevarea de culturi din cateter și de la vârful acestuia. Dacă aceste culturi sunt negative, așa cum se întâmplă în majoritatea cazurilor, noul cateter poate fi în continuare utilizat. Dacă o cultură este pozitivă pentru o bacterie relativ nepatogenă, precum *Staphylococcus epidermidis*, se ia în considerare un al doilea schimb pe fir, cu culturi repetate sau înlocuirea cateterului în funcție de circumstanțele clinice. Dacă aceste culturi sunt pozitive pentru mai multe bacterii patogene sau pentru ciuperci precum *Candida albicans*, în general, cel mai bine este să se înlocuiască acest cateter cu unul plasat în altă localizare. Este o decizie clinică dacă este necesar tratamentul cu antibiotic, dar *C. albicans* crescută din cultura de sânge a unui pacient ce beneficiază de PN ar trebui întotdeauna tratată, întrucât consecințele eșecului pot fi grave.

Infecțiile de cateter pot fi minimizate prin folosirea cateterului de hrănire doar pentru TPN, fără prelevarea de sânge sau administrarea de medicamente. Infecțiile de cateter central reprezintă complicații serioase cu o mortalitate atribuită de 12–25%. Infecțiile în cateterele venoase centrale dedicate hrănirii ar trebui să apară cu o frecvență mai mică de 3/1000 de zile-cateter. Cateterele TPN la domiciliu ce se infectează pot fi tratate prin cateter, fără a-l îndepărta, în special când microorganismul implicat este *S. epidermidis*. Curățarea biofilmului și a dopului de fibrină prin tratamentul local al cateterului cu alteplază poate crește probabilitatea eradicării. Terapia de blocare cu antibiotice cu concentrații mari, cu sau fără heparină, ca un adaos la terapia sistemică, poate îmbunătăți eficacitatea. Sepsisul cu hipotensiune arterială ar trebui să impună îndepărtarea cateterului atât în cazul TPN temporar, cât și al celui permanent.

NUTRIȚIA ENTERALĂ

PLASAREA TUBULUI ȘI MONITORIZAREA PACIENTULUI

Tipurile de tuburi de hrănire enterală, metodele de inserție, utilizările lor clinice și potențialele complicații sunt prezentate în **Tabelul 56-9**. Diferitele tipuri de formule enterale sunt prezentate în **Tabelul 56-10**. Pacienții care beneficiază de EN prezintă risc pentru multe dintre complicațiile metabolice pe care le prezintă și pacienții care beneficiază de PN, și ar trebui monitorizați în aceeași manieră. EN poate fi o sursă de probleme similare, dar nu de același grad, deoarece răspunsul insulinei la EN este la aproximativ jumătate din cel observat la PN. Formulele de hrănire enterală au compoziții electrolitice fixe, care sunt, în general, modeste în conținutul de sodiu și oarecum mai bogate în conținutul de potasiu. Tulburările acido-bazice pot fi cauzate într-o măsură mai limitată în EN. Acetații pot fi adăugați formulei pentru a trata acidoza metabolică cronică. Clorura de calciu poate fi adăugată pentru a trata formele ușoare de alcaloză metabolică cronică. Medicamentele și alți aditivi pentru formulele de hrănire enterală pot bloca tuburile (de exemplu, clorura de calciu poate interacționa cu formule pe bază de cazeină, rezultând produse de cazeinat de calciu insolubile) și pot reduce eficacitatea unor medicamente (de exemplu, fenitoina). Întrucât tuburile cu diametru mic sunt ușor de dislocat, poziția tubului trebuie verificată la diferite intervale, prin aspirare și prin măsurarea pH-ului din lichidul intestinal (< 4 în stomac, > 6 în jejun).

COMPLICAȚII

Aspirația

Pacientul debilitat, cu o slabă golire gastrică și dificultăți de înghițire și tuse, prezintă risc de aspirație; acest lucru este valabil în special pentru cei ventilați mecanic. Aspirația traheală induce tuse și regurgitare gastrică, iar manșoanele pe tuburile endotraheale sau de traheostomie protejează rar

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 56-9

TUBURILE DE HRĂNIRE ENTERALĂ

TIP/TEHNICA DE INSERȚIE	UTILIZĂRI CLINICE	COMPLICAȚII POTENȚIALE
Tub nazogastric		
Măsurare externă: nară, ureche, procesul xifoid; tub rigidizat prin apă cu gheață sau stilet, poziția verificată prin injectarea de aer și auscultare sau radiologic	Situații clinice de scurtă durată (săptămâni) sau perioade mai lungi cu inserție intermitentă; hrănire în bolus mai simplă, dar picurarea continuă cu pompa este mai bine tolerată	Aspirație, ulcerații ale țesuturilor nazale și esofagiene, ceea ce duce la strictură
Tub nazoduodenal		
Măsurare externă: nară, ureche, spina iliacă anterior și superior; tub fixat prin stilet și trecut prin pilor sub vizualizare fluoroscopică sau cu buclă endoscopică	Situații clinice pe termen scurt când este afectată golirea gastrică sau sunt suspectate scurgeri proximale; necesită picurarea continuă cu pompă	Tragerea spontană înapoi în stomac (poziție verificată prin aspirarea conținutului, pH > 6), diaree frecventă, formulele care conțin fibre pot ajuta
Tub de gastrostomie		
Plasare percutanată endoscopic, radiologic sau chirurgical; după ce tractul este stabilit, poate fi transformat într-un „buton" gastric	Situații clinice de lungă durată, tulburări de înghițire sau afectarea absorbției la nivelul intestinului subțire, necesitând picurare continuă	Aspirație, iritație în jurul tubului de ieșire, scurgere peritoneală, migrația balonului și obstrucția de pilor
Tub de jejunostomie		
Plasare percutanată endoscopic sau radiologic prin pilor sau endoscopic sau chirurgical, direct în jejun	Situații clinice de lungă durată, când este afectată golirea gastrică, necesită picurare continuă cu pompa; plasarea directă endoscopică (PEJ) este cea mai confortabilă pentru pacient	Înfundarea sau deplasarea tubului, fistulă jejunală dacă este utilizat un tub cu diametru mare, diaree prin dumping, iritația suturii chirurgicale de ancorare
Tub de gastrojejunostomie combinată		
Plasare percutanată endoscopic, radiologic sau chirurgical, braț intragastric pentru aspirație gastrică continuă sau intermitentă, braț jejunal pentru hrănire enterală	Utilizat pentru pacienții cu tulburări de golire gastrică și cu risc ridicat de aspirație sau la pacienții cu pancreatită acută sau scurgeri proximale	Înfundarea: în special a tuburilor jejunale cu diametru mic

Notă: Toate tuburile cu diametru mic prezintă risc de înfundare, în special dacă sunt utilizate pentru medicamente zdrobite. La pacienții tratați enteral pe termen lung, tuburile de gastrostomie sau jejunostomie pot fi schimbate cu un un „buton" discret, odată ce tractul s-a stabilizat. PEJ, jejunostomie endoscopică percutanată.

Sursă: Adaptat după capitolul din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e, Lyn Howard.

TABEL 56-10

FORMULE ENTERALE

CARACTERISTICI DE COMPOZIȚIE	INDICATORI CLINICI
Formulă enterală standard	
1. Produse dietetice complete (+)[a] a. Densitatea calorică 1 kcal/Ml b. Proteine aproximativ 14% calorii, cazeinați, soia, lactalbumină c. CHO aproximativ 60% calorii, amidon de porumb hidrolizat, maltodextrină, sucroză d. Grăsimi aproximativ 30% calorii, ulei de floarea-soarelui, porumb, soia e. Aportul recomandat zilnic de minerale și vitamine în > 1500 kcal/zi f. Osmolalitatea (mosmol/kg): aproximativ 300	Adecvată pentru majoritatea pacienților care necesită hrănire prin tub; unele pot fi utilizate oral
Formulele enterale modificate	
1. Densitatea calorică 1,5-2 kcal/mL (+) 2. a. Conținut ridicat de proteine aproximativ 20-25% proteine (+)	Pacienții cu restricție de fluide Pacienții în stare critică

(continuare pe pagina următoare)

TABEL 56-10

FORMULE ENTERALE *(CONTINUARE)*

CARACTERISTICI DE COMPOZIȚIE	INDICATORI CLINICI
Formulele enterale modificate	
b. proteină hidrolizată în peptide mici (+)	Afectarea absorbției
c. ↑ arginina, glutamina, nucleotidele, w3 grăsimile (+++)	Dietele de creștere a imunității
d. ↑ aminoacizii cu catenă ramificată, ↓ aminoacizi aromatici (+++)	Pacienții cu insuficiență hepatică și intoleranță de 0,8 g/kg la proteine
e. puține proteine cu valoare biologică înaltă	Pentru perioade scurte, la pacienții cu insuficiență renală, dacă boala este gravă
3. a. substituție parțială MCT cu conținut scăzut de grăsimi (+)	Malabsorbție de grăsimi
b. ↑ grăsimi > 40% calorii (++)	Insuficiență pulmonară cu retenția de CO_2, conform formulei standard, utilitate limitată
c. ↑ grăsimi din MUFA (++)	Îmbunătățirea controlului glicemic în diabetul zaharat
d. ↑ grăsimi din w3 și ↓ w6 acid linoleic (+++)	Îmbunătățirea ventilației în ARDS
4. Fibre fumizate ca polizaharide din soia (+)	Îmbunătățirea tranzitului

[a] Cost: +, ieftin; ++, accesibil; +++, foarte scump.
Abrevieri: ARDS, sindrom de detresă respiratorie acută; CHO, carbohidrați; MCT, trigliceride cu lanț mediu; MUFA, acizi grași mononesaturați; w3 sau w6, grăsimi polinesaturate cu prima dublă legătură la carbon 3 (uleiuri de pește) sau carbon 6 (uleiuri vegetale).
Sursă: Adaptat după capitolul din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16e, Lyn Howard.

împotriva aspirației. Măsurile preventive includ ridicarea capului patului la un unghi de 30 de grade, folosirea unor algoritmi de asistență pentru introducerea formulei, combinarea hrănirii enterale cu cea parenterală și folosirea hrănirii post-ligament Treitz. Tubul de hrănire nu ar trebui întrerupt de reziduuri gastrice < 300 mL, cu excepția cazului în care există alte semne de intoleranță gastrointestinală, cum ar fi greața, vărsăturile sau distensia abdominală. Hrănirea continuă folosind pompe este mai bine tolerată intragastric și este esențială pentru hrănirea în jejun. Pentru hrănirea în intestinul subțire, reziduurile nu sunt evaluate, dar durerile abdominale și distensia ar trebui monitorizate.

Diareea

Hrănirea enterală duce adesea la diaree, mai ales când funcția intestinală este compromisă de boli sau medicamente, în special antibiotice cu spectru larg. Diareea poate fi controlată prin picurare continuă, cu o formulă care conține fibre, sau prin adăugarea unui agent antidiareic la formulă. Cu toate acestea, *Clostridium difficile*, care este o cauză comună de diaree la pacienții hrăniți prin tub, ar trebui exclus înainte de a se utiliza agenți antidiareici. Blocantele H_2 pot ajuta, de asemenea, la reducerea fluidului prezent în colon. Diareea asociată cu hrănirea parenterală nu implică neapărat absorbția inadecvată a nutrimentelor, exceptând apa și electroliții. Aminoacizii și glucoza sunt, în principiu, bine absorbiți în intestinul subțire superior, exceptând intestinul grav bolnav sau foarte scurt. Deoarece nutrimentele luminale exercită efecte trofice asupra mucoasei intestinale, este adesea necesară menținerea tubului de hrănire, în ciuda diareii, chiar și atunci când este necesar suport parenteral suplimentar de fluide.

CONSIDERAȚII GLOBALE

În Statele Unite, singura emulsie lipidică parenterală disponibilă se prepară cu ulei de soia și s-a sugerat că acizii grași din compoziția sa pot fi imunosupresori în anumite circumstanțe. În Europa și Japonia, sunt alte emulsii lipidice disponibile, inclusiv cele care conțin doar ulei de pește, amestecuri de ulei de pește, trigliceride cu lanț mediu, trigliceride cu lanț lung, precum ulei de măsline și/sau ulei de soia, amestecuri de trigliceride cu lanț mediu și trigliceride cu lanț lung cum ar fi uleiul de soia și amestecuri de trigliceride cu lanț lung de ulei de măsline și ulei de soia, care pot fi mai benefice în ceea ce privește metabolismul, funcția hepatică și funcția imunitară. Mai mult, o dipeptidă care conține glutamină pentru includerea în formulele TPN este disponibilă în Europa și poate fi de ajutor în ceea ce privește funcția imunitară și rezistența la infecții.

MULȚUMIRI

Autorii recunosc contribuția dr. Lyn Howard, autorul acestui capitol din ediția anterioară a *Harrison's Principles of Internal Medicine*.

Scanned with OKEN Scanner

SECȚIUNEA A XI-A

OBEZITATEA ȘI TULBURĂRILE DE ALIMENTAȚIE

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 57

BIOLOGIA OBEZITĂȚII

Jeffrey S. Flier ■ Eleftheria Maratos-Flier

Într-o lume în care rezervele alimentare sunt intermitente, abilitatea de a stoca energie în plus față de ceea ce este necesar pentru uzul imediat este esențială pentru supraviețuire. Celulele grase, care se găsesc în depozitele de țesut larg distribuit în organism, sunt adaptate să stocheze eficient energia în exces sub formă de trigliceride și, atunci când este nevoie, să elibereze energia stocată sub formă de acizi grași liberi pentru a fi utilizați în alte regiuni. Acest sistem fiziologic, controlat de sistemul endocrin și de cel nervos, permite omului să supraviețuiască până la câteva luni în condiții de înfometare. Totuși, în prezența abundenței nutriționale și a unui stil de viață sedentar, influențat într-o mare măsură de înzestrarea genetică, acest sistem mărește depozitele adipoase de energie cu consecințe grave asupra sănătății.

DEFINIȚIE ȘI MĂSURĂTORI

Obezitatea este definită ca masă excesivă de țesut adipos. Deși deseori este echivalată cu termenul de greutate corporală crescută, acesta nu este corect, deoarece persoanele slabe, dar cu țesut muscular foarte dezvoltat pot avea o greutate corporală crescută din punctul de vedere al standardelor numerice, fără să aibă o masă de țesut adipos în exces. Obezitatea este mai eficient definită prin evaluarea legăturii acesteia cu morbiditatea sau mortalitatea.

Deși nu este o măsurare directă a adipozității, cea mai folosită metodă de a aprecia obezitatea este cu ajutorul *indicelui de masă corporală* (IMC), care este egal cu greutatea/înălțime^2 (în kg/m^2)(**Fig. 16-1**). Alte metode pentru a cuantifica obezitatea includ antropometria (grosimea pliului cutanat), densitometria (măsurarea greutății sub apă), CT sau RMN și impedanța electrică. Folosind datele din Metropolitan Life Tables, IMC-ul pentru punctul median al tuturor înălțimilor și structurilor atât pentru femei, cât și pentru bărbați se încadrează între 19 și 26 kg/m^2; la un IMC similar, femeile au mai multă grăsime corporală decât bărbații. Bazat pe date ale morbidității substanțiale, un IMC de 30 este folosit cel mai frecvent ca fiind un prag al obezității atât la bărbați, cât și la femei. Studiile epidemiologice la scară foarte largă au arătat că morbiditatea cardiovasculară, metabolică și canceroasă începe să crească (cu toate că într-un ritm lent) atunci când IMC ≥ 25, sugerând faptul că pragul inferior al obezității ar trebui coborât. Majoritatea specialiștilor folosesc termenul *supraponderal* (mai degrabă decât obez) pentru a descrie indivizii care au un IMC situat între 25 și 30. Un IMC între 25 și 30 ar trebui considerat ca având importanță medicală și necesitând asistență medicală, mai ales în prezența factorilor de risc ce sunt influențați de adipozitate, precum hipertensiunea arterială și intoleranța la glucoză.

De asemenea, distribuția țesutului adipos în diferite structuri anatomice are o implicație substanțială asupra morbidității. În mod specific, grăsimea intraabdominală sau abdominală subcutanată are mai multă importanță decât cea de la nivelul feselor sau al extremităților inferioare. Această distincție este mult mai ușor de realizat clinic prin raportul talie-șold, unde un raport > 0,9 la femei și > 1,0 la bărbați este considerat anormal. Multe dintre cele mai importante complicații ale obezității, precum rezistența la insulină, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hiperlipidemia și hiperandrogenismul la femei, sunt legate mai strâns de grăsimea intraabdominală și/sau grăsimea părții superioare a corpului decât de adipozitatea generală (Cap. 60). Mecanismul care stă la baza acestei asocieri este necunoscut, dar poate fi legat de faptul că adipocitele intraabdominale sunt mai active lipolitic decât cele din alte depozite. Eliberarea acizilor grași în circulația portală are reacții adverse metabolice, în special asupra ficatului. Dacă adipokinele sau citokinele secretate de adipocitele viscerale joacă un rol adițional în complicațiile sistemice ale obezității este încă o zonă supusă cercetărilor active.

PREVALENȚĂ

Datele oferite de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES – SUA) arată că procentul adulților americani obezi (IMC > 30) a crescut de la 14,5% (între anii 1976 și 1980) până la 30,5% (între anii 2007 și 2008).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

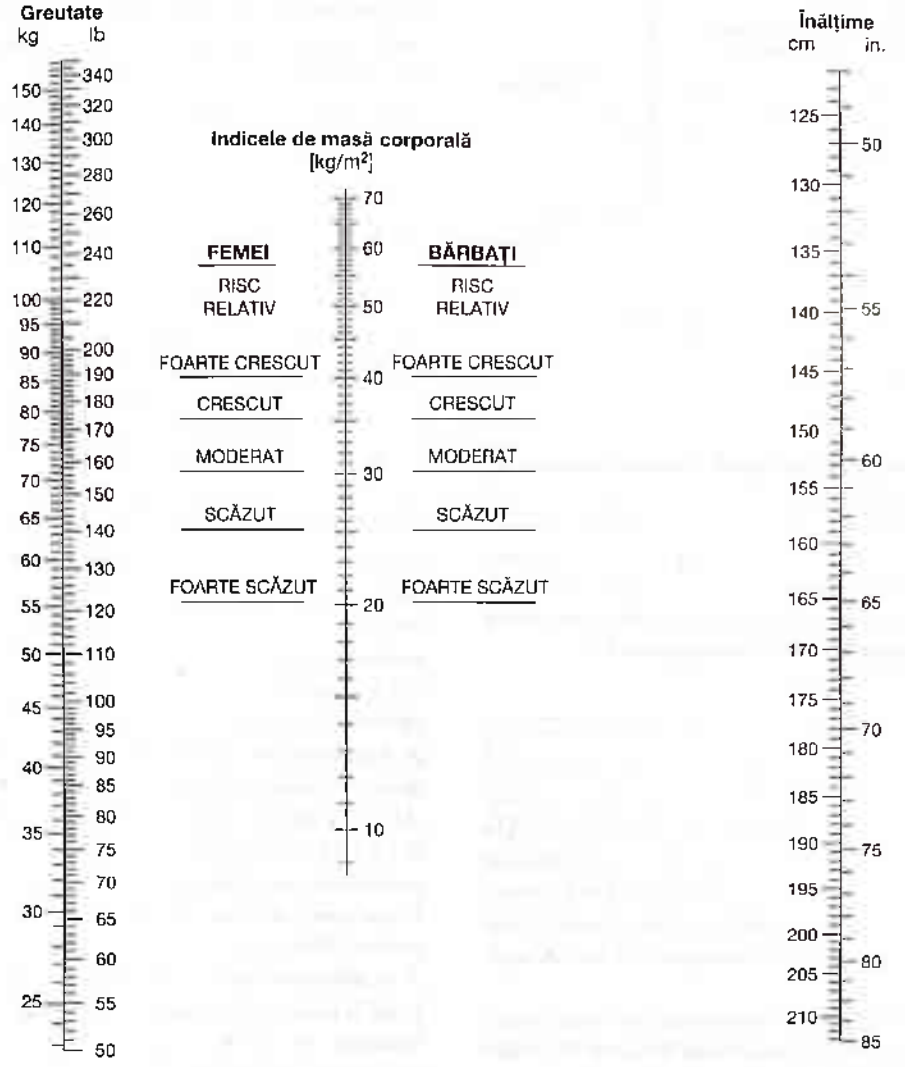


FIGURA 57-1

Nomogramă pentru determinarea indicelui de masă corporală. Pentru a utiliza această nomogramă, plasați o riglă la nivelul greutății corporale (fără haine) în partea stângă a nomogramei și la nivelul înălțimii (măsurată fără pantofi) în partea dreaptă a nomogramei. Indicele de masă corporală este citit pe scala din mijlocul nomogramei. (Copyright 1979, George A. Bray, MD, cu permisiune.)

Între 2007 și 2008, dintre adulții americani cu vârsta ≥ 20 de ani, 68% sunt supraponderali (IMC ≥ 25). Procentajul obezității morbide (IMC > 40) a crescut, de asemenea, și afectează 5,7% din populație. Prevalența în continuă creștere a obezității relevante din punct de vedere medical ridică o mare îngrijorare. Obezitatea este mai frecventă la femei, la persoanele cu stare economică precară, la persoanele de culoare și la hispanici; prevalența în rândul copiilor este de asemenea într-o continuă creștere îngrijorătoare.

REGLAREA FIZIOLOGICĂ A BALANȚEI ENERGETICE

Dovezi substanțiale sugerează faptul că masa corporală este influențată atât de sistemul endocrin, cât și de sistemul nervos, care, în final, au efecte asupra brațelor efectoare ale aportului și ale cheltuielilor energetice. Acest sistem de reglare complex este absolut necesar, pentru că până și mici dezechilibre între aport și cheltuieli energetice pot avea într-un final efecte considerabile asupra masei corporale. De exemplu, un dezechilibru pozitiv de numai 0,3% în decursul a 30 de ani va avea ca rezultat o creștere a masei corporale cu 9 kg. Această reglare rafinată a balanței energetice nu poate fi ușor monitorizată doar prin numărarea caloriilor în relație cu activitatea fizică. Mai degrabă, reglarea sau dereglarea masei corporale depinde de interacțiunea complexă a semnalelor hormonale și nervoase. Alterările unei mase corporale stabile prin supraalimentare forțată sau privare alimentară induc schimbări fiziologice care rezistă acestor perturbări: odată cu scăderea în greutate, apetitul crește și cheltuielile energetice scad; odată

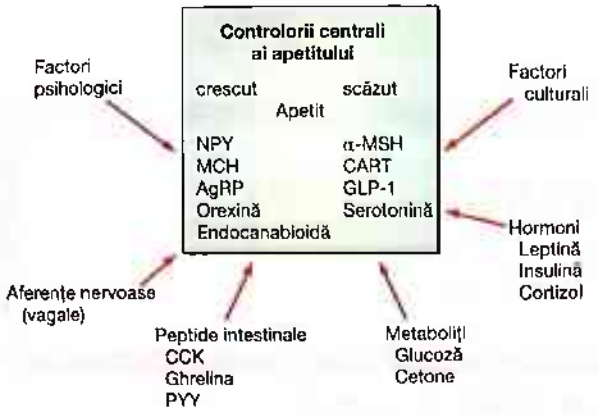


FIGURA 57-2
Factorii care reglează apetitul prin efectele asupra circuitelor nervoase centrale. Sunt enumerați unii factori care cresc sau scad apetitul. AgRP, peptidul legat de Agoutl; α-MSH, hormonul α-melanocitostimulator; CART, transcriptul reglat de cocaină și amfetamină; CCK, colecistokinină; GLP-1, peptidul-1 asemănător glucagonului; MCH, hormonul de concentrare a melaninei; NPY, neuropeptidul Y.

cu supraalimentarea, apetitul scade și cheltuielile energetice cresc. Totuși, acest mecanism compensator eșuează frecvent, permițând dezvoltarea obezității atunci când există o abundență a aportului alimentar și o limitare a activității fizice. Un reglator major al acestor răspunsuri adaptative este leptina, un hormon derivat din adipocite, care acționează prin intermediul circuitelor cerebrale (predominant în hipotalamus) pentru a influența apetitul, cheltuielile energetice și funcția neuroendocrină (vezi mai jos).

Apetitul este influențat de o multitudine de factori integrați de către creier, cel mai important de către hipotalamus (Fig. 57-2). Semnalele care acționează asupra centrului hipotalamic includ aferențe neurale, hormoni și metaboliți. Semnalele vagale sunt deosebit de importante, aducând informații de la viscere (de exemplu, distensia intestinală). Semnalele hormonale includ leptina, insulina, cortizolul și peptidele intestinale. Printre cele din urmă se află și grelina, care este produsă în stomac și stimulează hrănirea, și peptidul YY (PYY) și colecistokinina, care sunt produse în intestinul subțire și trimit semnale creierului prin acțiune directă asupra centrilor de control hipotalamic și/sau prin nervul vag. Metaboliții, inclusiv glucoza, pot influența apetitul, un exemplu fiind efectul hipoglicemiei de a produce foame; totuși, glucoza nu este în mod normal un reglator important al apetitului. Aceste semnale diverse hormonale, metabolice și nervoase, acționează influențând exprimarea și eliberarea diverselor peptide hipotalamice [de exemplu, neuropeptidul Y (NPY), peptidul legat de Agouti (AgRP), alfa-hormonul stimulator al melanocitelor (α-MSH) și hormonul de concentrare a melaninei (MCH)] care sunt integrate în circuitele de semnalizare serotoninergice, catecolaminergice, endocanabinoide și opioide discutate mai târziu. Factorii psihologici și culturali joacă, de asemenea, un rol în exprimarea finală a apetitului. Cu excepția unor sindroame genetice rare care implică leptina, receptorul acesteia și sistemul melanocortinei, defectele specifice în această rețea complexă de control al apetitului ce influențează cazurile frecvente de obezitate nu sunt bine definite.

Cheltuielile energetice includ următoarele componente: (1) rata metabolismului bazal sau de repaus, (2) costul energetic al metabolizării și al stocării alimentelor, (3) efectul termic al exercițiului fizic și (4) termogeneza, care variază ca răspuns la aportul cronic de calorii (crește odată cu creșterea aportului). Rata metabolismului bazal este responsabilă pentru aproximativ 70% dintre cheltuielile energetice zilnice, în timp ce activitatea fizică contribuie cu 5-10%. Astfel, o componentă semnificativă a consumului energetic zilnic este fixă.

Modelele genetice la șoarecii de laborator au indicat faptul că mutații ale unor gene (de exemplu, deleția receptorului pentru insulină din țesutul adipos) protejează împotriva obezității, aparent prin creșterea cheltuielilor energetice. Termogeneza adaptativă are loc în *țesutul adipos brun* (TAB), care joacă un rol important în metabolismul energetic al multor mamifere. Spre deosebire de țesutul adipos alb, care este utilizat pentru a stoca energie sub formă de lipide, TAB cheltuiește energia stocată sub formă de căldură. O *proteină de decuplare* mitocondrială (UCP-1) din TAB disipează gradientul ionului de hidrogen în lanțul respirator oxidativ și eliberează energia sub formă de căldură. Activitatea metabolică a TAB este crescută de acțiunea centrală a leptinei prin sistemul nervos simpatic ce inervează puternic acest țesut. La rozătoare, deficiența TAB cauzează obezitate și diabet; stimularea TAB cu un agonist adrenergic specific (agonist beta 3) protejează împotriva obezității și a diabetului. Deși TAB există și la oameni (în special la nou-născuți) și deși rolul său fiziologic nu este încă stabilit, identificarea de TAB funcțional la adulți utilizând PET a crescut interesul pentru implicațiile acestui țesut în patogeneza și tratamentul obezității.

ADIPOCITELE ȘI ȚESUTUL ADIPOS

Țesutul adipos este format din celule adipoase care stochează lipide și o componentă stromală/vasculară în care se află celule precum preadipocitele și macrofagele. Masa adipoasă crește atât prin dilatarea celulelor adipoase prin depunerea lipidelor, cât și prin creșterea numărului de adipocite. Țesutul adipos la obezi este, de asemenea, caracterizat printr-un număr crescut de macrofage infiltrative. Procesul prin care adipocitele derivă din preadipocite mezenchimale include o serie bine orchestrată de pași de diferențiere mediați de o cascadă de factori de transcripție specifici. Unul dintre factorii-cheie de transcripție este *receptorul gama activat de proliferarea peroxizomilor* (PPARγ), un receptor nuclear care se leagă de medicamentele insulino-sensibile din clasa tiazolidindionelor, folosite în tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

Deși în general adipocitul a fost considerat un depozit al grăsimii, el este de asemenea o celulă endocrină care

Scanned with OKEN Scanner

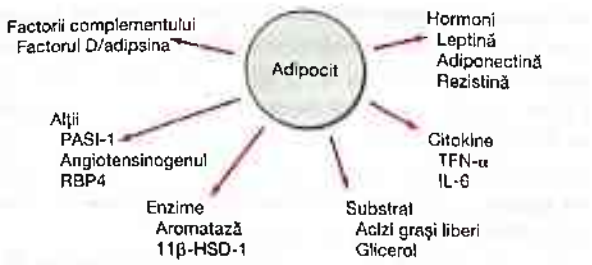


FIGURA 57-3

Factorii eliberați de adipocit care afectează țesuturile periferice. PAI, inhibitor-activatorul plasminogenului; RBP4, proteina care leagă retinolul; TNF, factorul de necroză tumorală.

eliberează numeroase molecule (**Fig. 57-3**), cum ar fi hormonul care reglează balanța energetică - leptina, citokine precum factorul de necroză tumorală alfa (TNF-alfa) și interleukina 6 (IL6), factori ai complementului precum factorul D (cunoscut și sub numele de *adipsină*), factori protrombotici precum inhibitorul activatorului de plasminogen 1 și o componentă a sistemului de reglare a presiunii sangvine – angiotensinogenul. Adiponectina – o proteină care derivă din adipocite, al cărei nivel este redus în obezitate, crește sensibilitatea la insulină și oxidare lipidică, și are efecte protectoare asupra sistemului vascular, în timp ce rezistina și RBP4, ale căror valori sunt crescute în obezitate, pot induce rezistența la insulină. Acești factori, și alții încă neidentificați, joacă un rol în fiziologia homeostaziei lipidice, sensibilitatea la insulină, controlul presiunii sangvine, coagulare și sănătatea vasculară, și sunt susceptibili de a contribui la patologia legată de obezitate.

ETIOLOGIA OBEZITĂȚII

Deși căile moleculare de reglare a balanței energetice încep să fie cunoscute, cauzele obezității rămân evazive. În parte, aceasta este dovada că obezitatea reprezintă, de fapt, un grup heterogen de tulburări. La un anumit nivel, fiziopatologia obezității pare simplă: un exces cronic al aportului de nutrimente în strânsă legatură cu cheltuielile energetice. Totuși, datorită complexității sistemului neuroendocrin și metabolic care reglează aportul, stocarea și consumul de energie, de-a lungul timpului au fost dificil de cuantificat toți parametrii relevanți (de exemplu, aportul alimentar și cheltuielile energetice) la subiecții umani.

Rolul genelor versus mediu

Obezitatea este adeseori întâlnită în cadrul unei familii și moștenirea masei corporale este similară cu cea pentru înălțime. Ereditatea este de obicei non-mendeliană; totuși, este dificil de diferențiat rolul genelor de cel al factorilor de mediu. Copiii adoptați seamănă mai îndeaproape cu părinții biologici în ceea ce privește obezitatea, acest fapt oferind un sprijin puternic influenței genetice. De asemenea, gemenii identici prezintă IMC-uri similare când sunt crescuți atât împreună, cât și separat, iar IMC-urile lor sunt mult mai strâns corelate decât cele ale gemenilor dizigoți. Aceste efecte genetice par a fi legate atât de aportul, cât și de consumul de energie.

Oricare ar fi rolul genelor, este foarte clar faptul că mediul înconjurător joacă un rol esențial în obezitate, dovada acestui fapt fiind foametea care previne obezitatea chiar și la cel mai predispus individ. În plus, recenta creștere a prevalenței obezității în SUA este mult prea rapidă pentru a fi cauzată de o schimbare în fondul comun genetic. Fără niciun dubiu, genele influențează susceptibilitatea la obezitate ca răspuns la diete specifice și la disponibilitatea nutrițională. De asemenea, și factorii culturali sunt importanți - aceștia se leagă atât de compoziția și disponibilitatea unei diete, cât și de schimbări ale nivelului de activitate fizică. În societățile industrializate, obezitatea este mai frecventă la femeile cu statut economic scăzut în timp ce, în țările subdezvoltate, femeile mai înstărite sunt mai des obeze. La copii, obezitatea se corelează până la un anumit nivel cu timpul petrecut în fața televizorului. Deși rolul compoziției unei diete în obezitate continuă să genereze controverse, se pare că dietele bogate în grăsimi ar încuraja obezitatea, mai ales atunci când sunt combinate cu diete bogate în carbohidrați simpli, care se absorb rapid.

Factorii de mediu adiționali ar putea contribui la creșterea prevalenței obezității. Atât corelațiile epidemiologice, cât și datele experimentale sugerează faptul că privarea de somn duce la obezitate. Schimbările florei intestinale care au capacitatea de a altera balanța energetică sunt susținute de studii experimentale pe animale și pot juca un rol în infecțiile virale obezogenice.

Sindroame genetice specifice

De mai mulți ani este cunoscut faptul că, la rozătoare, obezitatea este cauzată de un număr de mutații distincte distribuite în genom. Majoritatea acestor mutații ale unei singure gene cauzează hiperfagie și diminuarea consumului energetic, sugerând existența unei legături fiziologice între acești doi parametri ai homeostaziei energetice. Identificarea mutației genei *ob* la șoarecii genetic obezi (ob/ob) a fost o mare descoperire în domeniu. Șoarecele ob/ob dezvoltă obezitate gravă, rezistență la insulină și hiperfagie, precum și un metabolism ineficient (se îngrașă chiar și atunci când are același aport alimentar ca și șoarecii slabi). Produsul genei *ob* este leptina, derivat din cuvântul grecesc *leptos*, care înseamnă slab. Leptina este secretată de adipocite și acționează în primul rând prin hipotalamus. Nivelul ei de producere furnizează un index al rezervelor de energie adipocitare (**Fig. 57-4**). Niveluri crescute de leptină scad aportul alimentar și cresc consumul de energie. Altă mutație descoperită la șoareci, db/db, care este rezistentă la leptină, este de fapt o mutație a receptorului pentru leptină și determină un sindrom similar. Gena *ob* este prezentă la oameni și este exprimată, de asemenea, prin grăsime. În cazul mai multor familii care suferă de obezitate morbidă, declanșată la o vârstă

Scanned with OKEN Scanner

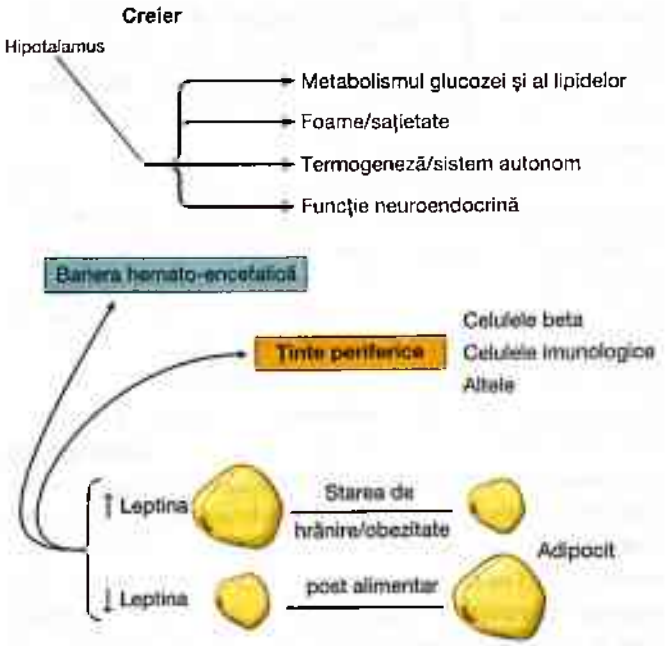


FIGURA 57-4

Sistemul fiziologic reglat prin leptină. Creşterea sau scăderea nivelului de leptină influenţează prin intermediul hipotalamusului apetitul, consumul de energie şi funcţia neuroendocrină, şi anumite sisteme (de exemplu, sistemul imunitar) prin intermediul zonelor periferice.

tânără, au fost descrise mutaţii inactivatoare ale leptinei sau ale receptorului acesteia, demonstrându-se astfel relevanţa biologică a leptinei la oameni. La aceşti indivizi, obezitatea apare la scurt timp după naştere, este severă şi acompaniată de anomalii neuroendocrine. Cel mai important exemplu este hipogonadismul hipogonadotropic care este rezolvat prin substituţia leptinei la cei deficienţi. Hipotiroidismul de cauză centrală şi retardul de creştere se întâlnesc la şoarecii studiaţi, dar apariţia la oameni este mai puţin clară. În acest moment, nu există dovezi care să sugereze că mutaţiile genelor leptinei sau ale receptorului acesteia joacă un rol proeminent în formele comune de obezitate.

Şi mutaţiile altor gene cauzează obezitate severă la oameni (**Tabel 57-1**); fiecare dintre aceste sindroame este rar. Mutaţia genei care codifică proopimelanocortina (POMC) cauzează obezitate severă prin eşecul sintetizării α-MSH, un neuropeptid-cheie care inhibă apetitul la nivelul hipotalamusului. Absenţa POMC determină insuficienţă secundară a glandelor suprarenale din cauza absenţei hormonului adrenocorticotropic (ACTH), paloare tegumentară şi păr roşu din cauza absenţei de α-MSH. Mutaţiile proenzimei convertazei 1 (PC-1) sunt bănuite a fi responsabile de apariţia obezităţii prin prevenirea sintezei de α-MSH din precursorul său POMC. α-MSH se leagă de receptorul pentru melanocortina de tip 4 (MC4R), un receptor hipotalamic-cheie care inhibă apetitul. Mutaţiile heterozigote care determină pierderea funcţiei acestui receptor sunt responsabile de 5% dintre cazurile de obezitate severă. Aceste cinci defecte genetice definesc o cale prin care leptina (prin stimularea POMC şi creşterea nivelului de α-MSH) restricţionează aportul alimentar şi limitează greutatea (**Fig. 57-5**). Rezultatele studiilor asupra genomului pentru identificarea locilor responsabili pentru obezitate în populaţia generală au fost până acum dezamăgitoare. Au fost identificaţi peste 10 astfel de loci legaţi de obezitate, dar ei reprezintă mai puţin de 3% dintre variaţiile interindividuale ale IMC. Cea mai

TABEL 57-1

UNELE GENE ALE OBEZITĂŢII LA OAMENI ŞI ŞOARECI

GENA	PRODUSUL GENEI	MECANISMUL OBEZITĂŢII	LA OAMENI	LA ŞOARECI
Lep (ob)	Leptină, un hormon derivat din grăsime	Mutaţia împiedică leptina să dea semnalul de saţietate; creierul percepe înfometarea	Da	Da
LepR (db)	Receptorul pentru leptină	La fel ca mai sus	Da	Da
POMC	Proopiomelanocortină, un precursor al unor hormoni şi neuropeptide	Mutaţia împiedică sinteza hormonului melanocito-stimulator (MSH), un semnal de saţietate	Da	Da
MC4R	Receptorul tip 4 pentru MSH	Mutaţia împiedică receptarea semnalului de saţietate de la MSH	Da	Da
AgRP	Peptidul legat de Agouti, un neuropeptid exprimat în hipotalamus	Hiperexpresia inhibă semnalul prin *MC4R*	Nu	Da
PC-1	Prohormonul convertazei 1, o enzimă de procesare	Mutaţia împiedică sinteza neuropeptidului, probabil MSH	Da	Nu
Fat	Carboxipeptidaza, o enzimă de procesare	La fel ca mai sus	Nu	Da
Tub	Tub, o proteină hipotalamică a cărei funcţie este necunoscută	Disfuncţie hipotalamică	Nu	Da
TrkB	TrkB, un receptor neurotrofinic	Hiperfagie din cauza unui defect hipotalamic necaracterizat	Da	Da

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

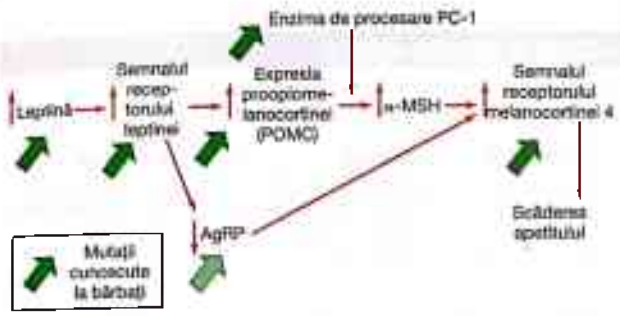


FIGURA 57-5
Calea centrală prin care leptina reglează apetitul și greutatea corporală. Leptina trimite semnale prin proopiomelanocortină (POMC) neuronilor din hipotalamus pentru a induce o producție crescută de hormon α-melanocito-stimulator (α-MSH), necesitând enzima procesatoare PC-1 (proenzima convertazei 1). α-MSH acționează ca un agonist asupra receptorilor melanocortinei 4 pentru a inhiba apetitul, iar neuropeptidul AgRP (peptidul legat de Agouti) acționează ca un antagonist al acestor receptori. Mutațiile care cauzează obezitate la om sunt indicate de săgețile verzi, groase.

replicată este gena FTO, a cărei funcție nu este cunoscută, dar, ca și alți candidați descriși recent, este exprimată în creier. Deoarece ereditatea obezității este estimată la 40–70%, este posibil să existe mult mai mulți astfel de loci încă neidentificați.

În plus față de aceste gene ale obezității umane, studiile efectuate asupra rozătoarelor dezvăluie alți câțiva candidați moleculari ai medierii hipotalamice în obezitate sau normoponderalitate. Gena *tub* codifică un peptid hipotalamic cu funcții necunoscute; mutația acestei gene produce obezitate cu debut întârziat. Gena *fat* codifică enzima carboxipeptidaza E, care procesează peptide; mutațiile acestei gene pot cauza obezitate prin întreruperea producției uneia sau a mai multor neuropeptide. AgRP este coexprimat împreună cu NPY în neuronii nucleului arcuat. AgRP antagonizează acțiunea α-MSH asupra receptorilor MC4, iar supraexprimarea AgRP cauzează obezitate. În contrast, un șoarece cu deficiență de MCH, a cărei administrare crește apetitul, este slab.

Un număr de sindroame umane complexe, cu ereditate bine definită, sunt asociate cu obezitatea (**Tabel 57-2**). Deși genele specifice nu sunt definite în prezent, identificarea clară a acestora va îmbunătăți înțelegerea formelor mai comune ale obezității. În sindromul Prader-Willi, o afecțiune multigenică de neurodezvoltare, obezitatea este asociată cu statură mică, mâini și picioare de dimensiuni reduse, retard mintal, hipogonadism hipogonadotropic, hipotonie, gură în formă de pește și hiperfagie. Majoritatea pacienților suferă de o deleție în zona cromozomială 15q11-13 și exprimarea redusă a proteinei de semnalizare, necdina, ar putea fi o cauză importantă a dezvoltării hipotalamice imperfecte întâlnite în acest sindrom. Sindromul Bardet-Biedl (BBS) este o tulburare genetică heterogenă, caracterizată prin obezitate, retard mintal, retinită pigmetară, diabet zaharat, malformații renale și cardiace, polidactilie și hipogonadism hipogonadotropic. Au fost identificați cel puțin 12 loci genetici, majoritatea proteinelor codificate formează două complexe multiproteice care sunt implicate în funcția ciliară și în transportul intracelular la nivelul microtubulilor. Cercetările recente sugerează că aceste mutații pot afecta receptorul pentru leptină din neuronii hipotalamici, determinând rezistența la leptină.

Alte sindroame specifice asociate cu obezitatea

Sindromul Cushing

Deși prezintă în mod normal obezitate centrală, hipertensiune arterială și intoleranță la glucoză, pacienților obezi le lipsesc alte semne specifice sidromului Cushing. Cu toate acestea, este adesea luat în considerare un diagnostic potențial de sindrom Cushing. În obezitatea comună, producția de cortizol și metaboliții urinari (17OH) pot fi crescuți. Spre deosebire de sindromul Cushing, nivelurile de cortizol urinar și sangvin, atât bazale, cât și ca răspuns la stimularea cu hormon de eliberare a corticotropinei (CRH) sau ACTH sunt normale; testul nocturn la supresia cu 1 mg de dexametazonă este normal în 90% dintre cazuri, iar în restul de 10% dintre cazuri, acesta este normal la un test standard de suprimare cu niveluri mici de dexametazonă pe parcursul a 2 zile. Obezitatea se poate asocia cu reactivarea locală excesivă a cortizolului în țesutul adipos de către 11β-hidroxisteroid dehidrogenaza 1, o enzimă care convertește cortizonul inactiv în cortizol.

Hipotiroidismul

Deși este o cauză rară de obezitate, posibilitatea existenței unui hipotiroidism trebuie luată în considerare. Hipotiroidismul este ușor de exclus prin măsurarea nivelului de hormon stimulator al tiroidei (TSH). O mare parte din creșterea în greutate atribuită hipotiroidismului este cauzată, de fapt, de mixedem.

Insulinomul

Pacienții cu insulinom cresc în greutate ca rezultat al supraalimentării necesare evitării simptomelor hipoglicemiei (Cap. 20). Substratul crescut și nivelurile mari de insulină facilitează stocarea energiei în țesutul adipos. Acest lucru se poate observa la unii dintre pacienți, dar, în general, este subtil exprimat.

Craniofaringiomul și alte boli hipotalamice

Disfuncția hipotalamică a sistemelor care controlează senzația de sațietate, foamea și consumul energetic, întâlnită în tumori, traumatisme sau inflamație, poate cauza obezitate de diverse grade. Identificarea unei baze anatomice discrete în aceste cazuri este rar întâlnită. Disfuncția hipotalamică insesizabilă este probabil o cauză mult mai comună de obezitate decât putem noi demonstra imagistic astăzi.

TABEL 57-2

COMPARAȚIE ÎNTRE SINDROAMELE OBEZITĂȚII – HIPOGONADISM ȘI RETARD MINTAL

CARACTERISTICĂ	SINDROM				
	PRADER-WILLI	LAURENCE-MOON-BIEDL	AHLSTROM	COHEN	CARPENTER
Ereditate	Sporadică; 2/3 au defectul	Autozomal recesiv	Autozomal recesiv	Probabil, autozomal recesiv	Autozomal recesiv
Statură	Mică	Normală; rareori mică	Normală; rareori mică	Înalt sau scund	Normală
Obezitate	Generalizată Moderată până la severă Debut 1-3 ani	Generalizată Debut precoce, 1-2 ani	La nivelul trunchiului Debut precoce, 2-5 ani	La nivelul trunchiului Copilăria mijlocie, 5 ani	La nivelul trunchiului, gluteală
Craniofacial	Diametru bifrontal îngustat Ochi migdalați Strabism Gură în forma literei V Boltă palatină foarte arcuită	Fără semnificație	Fără semnificație	Rădăcina nasului largă Palat arcuit Gură deschisă Depresiune infranazală scurtă	Acrocefalie Rădăcina nasului plată Boltă palatină foarte arcuită
Membre	Mâini și picioare de dimensiuni mici Hipotonie	Polidactilie	Fără anomalii	Hipotonie Mâini și picioare de dimensiuni mici	Polidactilie Sindactilie Genu valgum
Status reproductiv	1° Hipogonadism	1° Hipogonadism	Hipogonadism la sexul masculin	Funcție gonadală normală sau hipogonadism hipogonadotropic	2° Hipogonadism
Alte caracteristici	Hipoplazie de smalț dentar Hiperfagie Crize de furie Rinolalie			Urechi displazice Pubertate întârziată	
Retard mintal	Ușor până la moderat		Inteligență normală	Ușor	Ușor

Hormonul de creștere (GH), care exercită activitate lipolitică, este scăzut în obezitate și crește odată cu pierderea în greutate. În pofida nivelurilor scăzute de GH, producția factorului de creștere asemănător insulinei (IGF)-I (somatomedina) este normală, sugerând faptul că supresia GH este un răspuns compensator la creșterea rezervei nutriționale.

Fiziopatologia obezității comune

Obezitatea poate fi rezultatul creșterii aportului energetic, al scăderii consumului energetic sau al combinației acestor factori. Astfel, pentru a identifica etiologia obezității ar trebui măsurați acești doi parametri. Totuși, este aproape imposibil de măsurat direct și exact aportul de energie la o persoană normoponderală și cu atât mai greu la o persoană obeză, pentru că declară un aport mai scăzut decât în realitate. Măsurarea consumului energetic cronic se poate realiza utilizând apa dublu marcată sau camerele metabolice. La subiecții normoponderali, aportul energetic este egal cu consumul. Astfel, se poate evalua aportul energetic la un individ. Nivelul consumului de energie diferă la persoanele cu obezitate definită în funcție de perioadele în care pierd sau câștigă în greutate sau de statusul pre- sau postobezitate. Studiile care ignoră acest fenomen sunt greu de interpretat.

Interesul în ceea ce privește conceptul de „punct de setare" pentru greutatea corporală este în continuă creștere. Această idee este susținută de mecanisme fiziologice centrate pe un sistem senzitiv din țesutul adipos care reflectă depozitele de grăsime și un receptor – „adipostat"- care se află în centrii hipotalamici. Atunci când depozitele de grăsime sunt

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

scăzute, semnalul adipostatului este scăzut și hipotalamusul răspunde prin stimularea senzației de foame și scăderea consumului pentru a conserva energia. Când depozitele de grăsime sunt abundente, semnalul este crescut, iar hipotalamusul răspunde prin scăderea senzației de foame și prin creșterea consumului energetic. Recenta descoperire a genei *ob*, al cărei produs este leptina, și a genei *db*, al cărei produs este receptorul pentru leptină, furnizează elemente moleculare importante ale bazei acestui concept fiziologic (vezi în continuare).

Care este statusul aportului alimentar în obezitate? (Mănâncă obezii mai mult decât persoanele normoponderale?)

Această întrebare a generat multe controverse determinate, în mare parte, de dificultățile tehnice de a măsura exact aportul alimentar. Mulți indivizi obezi cred că mănâncă foarte puțin, iar această afirmație a fost des sprijinită de chestionarele asupra aportului alimentar. Totuși, este acum stabilit faptul că consumul energetic crește pe măsură ce oamenii devin hiperponderali, în primul rând din cauza faptului că masa de țesut activ metabolic crește odată cu obezitatea. Date fiind legile termodinamicii, o persoană obeză ar trebui să mănânce mai mult decât una slabă pentru a-și menține masa corporală crescută. Se poate totuși ca o persoană predispusă la obezitate să aibă capacitatea de a deveni obeză inițial fără o creștere absolută a aportului caloric.

Care este statusul consumului de energie în obezitate?

Consumul mediu zilnic de energie al unei persoane obeze este mai mare decât al unui normoponderal atunci când este măsurat la o greutate stabilă. Cu toate acestea, consumul energetic scade direct proporțional cu reducerea greutății, în mare parte din cauza scăderii masei corporale și a activității nervilor simpatici. Când se ajunge la o greutate aproape de normal și se menține această greutate pentru o perioadă considerabilă de timp, unii indivizi prezintă un consum energetic mai mic decât unii normoponderali. Există tendința celor care au fost obezi în copilărie să aibă un consum energetic mai mic decât cei ce rămân normoponderali pe toată durata vieții.

Baza fiziologică a variațiilor consumului de energie (la o greutate și un nivel al aportului energetic date) este încă necunoscută. O mutație a receptorului uman β_3-adrenergic ar putea fi asociată cu un risc crescut pentru dezvoltarea obezității și/sau a rezistenței la insulină la unii indivizi, dar nu la toți.

O componentă nou descrisă a termogenezei, numită *termogeneza nelegată de activitatea fizică* (NEAT), a fost legată de obezitate. Termogeneza acompaniază efortul fizic, altul decât cel volitiv, precum activitățile de zi cu zi, agitația psihomotorie, contracția musculară spontană și menținerea posturii. NEAT este responsabil de aproape două treimi din consumul energetic zilnic în condiții de supraalimentare. Variațiile largi ale depozitelor adipoase la indivizii supraalimentați pot fi prezise de gradul de răspuns al NEAT. Baza moleculară și reglarea NEAT sunt necunoscute.

Leptina în obezitatea tipică

Majoritatea persoanelor obeze au niveluri crescute de leptină, însă nu suferă de mutații ale acesteia sau ale receptorului său. Prin urmare, acestea par să prezinte o formă de „rezistență la leptină". Datele care sugerează faptul că unii indivizi produc mai puțină leptină raportată la unitatea de masă adipoasă sau că suferă de o formă de deficiență a leptinei care îi predispune la obezitate sunt în prezent contradictorii. Mecanismul rezistenței la leptină și ideea de a fi combătut prin creșterea nivelurilor de leptină nu sunt încă stabilite. Unele date sugerează că leptina nu poate, de fapt, să treacă de bariera hemato-encefalică odată cu creșterea nivelurilor sale. Se pare, în baza studiilor pe animale, că inhibitorii semnalului leptinei, precum SOCS3 și PTP1b, sunt implicați în statusul de rezistență la leptină.

CONSECINȚELE PATOLOGICE ALE OBEZITĂȚII

(Vezi, de asemenea, Cap. 58) Obezitatea are efecte adverse majore asupra sănătății. Se asociază cu o creștere a mortalității, riscul de deces de toate cauzele fiind mai mare cu 50–100% în comparație cu indivizii normoponderali, în mare parte din cauza afectării cardiovasculare. În Statele Unite, obezitatea și supraponderalitatea reprezintă a doua cauză de deces care poate fi prevenit, fiind responsabile de 300 000 de decese anual. Rata mortalității crește direct proporțional cu creșterea obezității, mai ales atunci când obezitatea este asociată cu creșterea grăsimii intraabdominale (vezi subcapitolul „Definiție și măsurători"). Speranța de viață a unui individ obez moderat poate fi scurtată cu 2-5 ani și un individ cu vârsta cuprinsă între 20 și 30 de ani cu un IMC > 45 poate pierde aproximativ 13 ani din viață. Se presupune că gradul în care obezitatea afectează un anumit organ este influențat de susceptibilitatea genetică ce variază în rândul unei populații.

Rezistența la insulină și diabetul zaharat de tip 2

Hiperinsulinemia și rezistența la insulină sunt caracteristici universale ale obezității, cresc direct propoțional cu câștigul în greutate și scad odată cu scăderea în greutate. Rezistența la insulină este legată mai strâns de grăsimea intraabdominală decât de adipozitatea din alte depozite. Legăturile moleculare între obezitate și rezistența la insulină în țesutul adipos, mușchi și ficat au fost cercetate timp îndelungat. Factorii majori includ: (1) insulina, prin scăderea activității receptorului, (2) acizii grași liberi, care sunt crescuți și afectează activitatea insulinei, (3) acumularea

intracelulară de lipide și (4) numeroase peptide circulante produse de adipocite, precum citokinele TNF-α și IL-6, RBP4 și „adipokinele" adiponectină și rezistină, care au o expresie alterată în adipocitele obezilor și sunt capabile să modifice acțiunea insulinei. Mecanismele adiționale sunt inflamația legată de obezitate, incluzând infiltrația de macrofage în țesutul adipos și inducerea răspunsului de stres la nivelul reticulului endoplasmatic, care determină apariția rezistenței celulelor la acțiunea insulinei. În pofida prevalenței rezistenței la insulină, majoritatea obezilor nu dezvoltă diabet, sugerând faptul că declanșarea acestei boli necesită interacțiunea dintre rezistența la insulină cauzată de obezitate și alți factori, precum secreția afectată de insulină (Cap. 19). Obezitatea este, totuși, un factor de risc major pentru diabet și aproximativ 80% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sunt obezi. Scăderea în greutate și exercițiul fizic, chiar și într-un grad modest, cresc sensibilitatea la insulină și deseori îmbunătățesc controlul glucozei la diabetici.

Tulburări de reproducere

Tulburările care afectează axa reproducerii sunt asociate cu obezitatea atât la femei, cât și la bărbați. Hipogonadismul masculin se asociază cu creșterea țesutului adipos, frecvent distribuit conform unui tipar mai specific genului feminin. La bărbații cu mai mult de 160% din greutatea ideală, testosteronul plasmatic și globulina care se leagă de hormonul sexual (SHBG) sunt adesea scăzute, iar nivelurile de estrogen (derivat din conversia androgenilor adrenali în țesut adipos) sunt crescute. De asemenea, se poate întâlni și ginecomastia. Totuși, masculinizarea, libidoul, potența și spermatogeneza sunt conservate la majoritatea indivizilor. Testosteronul liber poate fi scăzut la indivizii cu obezitate morbidă atunci când masa corporală este de două ori mai mare decât greutatea ideală.

Obezitatea a fost asociată mult timp cu tulburări menstruale la femei, în special la cele cu obezitate a hemicorpului superior. Cel mai adesea întâlnim creșterea producției de androgeni, SHBG scăzut și o creștere periferică a conversiei androgenilor în estrogen. Majoritatea femeilor obeze cu oligomenoree suferă de sindromul ovarului polichistic (SOPC), la care se asociază anovulație și hiperandrogenism ovarian; 40% dintre femeile cu SOPC sunt obeze. Majoritatea femeilor normoponderale care suferă de SOPC prezintă rezistență la insulină, sugerând că această stare metabolică și hiperinsulinemia sau o combinație a celor două sunt cauzatoare sau contribuie la fiziopatologia SOPC atât la normoponderale, cât și la obeze. La femeile obeze care prezintă SOPC, scăderea în greutate sau tratamentul cu medicamente care cresc sensibilitatea la insulină normalizează adesea menstrele. Această conversie crescută a androstendionului în estrogen, care se întâlnește mai frecvent la femeile cu obezitate a hemicorpului inferior, ar putea contribui la incidența crescută a cancerului uterin la femeile obeze aflate în postmenopauză.

Boala cardiovasculară

Studiul Framingham a dezvăluit faptul că obezitatea este un factor de risc independent pentru bolile cardiovasculare atât la femei, cât și la bărbați [inclusiv boala coronariană, infarctul miocardic și insuficiența cardiacă congestivă (ICC)]. Raportul talie/șold ar putea fi un factor predictiv al acestor riscuri. Atunci când se adaugă și efectele hipertensiunii arteriale, și ale intoleranței la glucoză, impactul advers al obezității este și mai evident. Efectul obezității asupra ratei mortalității la femei poate fi observat și la un IMC de numai 25. Obezitatea, în special abdominală, este asociată cu un profil lipidic aterogenic, cu niveluri crescute ale LDL-colesterolului, ale lipoproteinelor cu densitate foarte mică și ale trigliceridelor, și niveluri scăzute de HDL-colesterol și de adiponectină, o adipokină cu rol vascular protector. Obezitatea este, de asemenea, asociată cu hipertensiunea arterială. Măsurarea presiunii sangvine la obezi necesită folosirea unei manșete de dimensiuni mai mari, pentru evitarea unei creșteri artificiale. Hipertensiunea indusă de obezitate este asociată cu rezistența periferică crescută și presiunea de pompă cardiacă, tonus simpatic periferic crescut, sensibilitate crescută la sare și retenția salină mediată de insulină; aceste modificări răspund adesea la pierderile minore în greutate.

Boala pulmonară

Obezitatea ar putea fi legată de mai multe tulburări pulmonare, precum complianță redusă a peretelui toracic, majorarea efortului respirator, rată ventilatorie pe minut crescută din cauza creșterii ratei metabolice și diminuarea capacității funcționale reziduale și a volumului expirator de rezervă. Obezitatea severă poate fi asociată cu apneea obstructivă în somn și cu „sindromul hipoventilației în obezitate" cu răspuns ventilator hipoxic și hipercapnic atenuat. Apneea în somn poate fi obstructivă (cea mai comună), centrală sau mixtă și se asociază cu hipertensiunea arterială. Scăderea în greutate cu 10-20 de kg îmbunătățește substanțial funcția pulmonară, ca și scăderea majoră în greutate după o operație restrictivă sau de bypass gastric. S-au înregistrat îmbunătățiri modeste la folosirea presiunii pozitive continue.

Bolile hepato-biliare

Obezitatea se asociază frecvent cu steatoza nealcoolică. Această infiltrație grasă hepatică poate progresa spre steatohepatită inflamatorie nealcoolică și, mai rar, către ciroză sau carcinom hepatocelular. S-a demonstrat că steatoza se ameliorează după scăderea în greutate, secundară dietei sau chirurgiei bariatrice. Mecanismele acestui fenomen nu sunt pe deplin cunoscute. De asemenea, obezitatea se asociază cu secreția biliară crescută de colesterol, suprasaturația bilei și o incidență crescută a calculilor biliari, în mod particular a celor formați din colesterol (Cap. 45). La o persoană care are

Scanned with OKEN Scanner

cu 50% mai mult decât greutatea ideală, incidența calculilor biliari simptomatici crește de șase ori. În mod paradoxal, postul alimentar crește suprasaturația bilei prin micșorarea componentei fosfolipidice. Colecistita indusă de postul alimentar sever este una dintre complicațiile dietelor extreme.

Cancerul

Obezitatea la bărbați se asociază cu o mortalitate crescută prin cancer, incluzând cancerul de esofag, colon, rect, pancreas, ficat și prostată; la femei, se asociază cu o incidență crescută a cancerului de vezică biliară, canale biliare, sân, endometru, col uterin și ovare. Unele dintre cancerele ovariene pot fi cauzate de creșterea ratei de conversie a androstendionului la estronă în țesutul adipos al pacientelor obeze. Alte legături posibile sunt hormonii (de exemplu, insulina, leptina, adiponectina și IGF-1) ale căror niveluri sunt legate de statusul nutrițional. S-a estimat că obezitatea este responsabilă pentru 14% dintre decese la bărbați și pentru 20% dintre decese la femei în Statele Unite.

Bolile osoase, articulare și cutanate

Obezitatea se asociază cu un risc crescut pentru artroză, în parte, fără îndoială din cauza traumatismului suferit prin adăugarea unei greutăți corporale neadecvate, ca și activării căilor inflamatorii, care poate determina o patologie sinovială. Prevalența gutei ar putea fi de asemenea crescută. Printre bolile cutanate asociate cu obezitatea se numără și acanthosis nigricans, care se manifestă prin pigmentarea și îngroșarea pliurilor cutanate ale gâtului, a coatelor și a spațiilor interfalangiene dorsale. Acanthosisul reflectă severitatea rezistenței subiacente la insulină și se ameliorează odată cu pierderea în greutate. Friabilitatea cutanată poate fi crescută, în special la nivelul pliurilor, sporind riscul de infestații fungice. În final, staza venoasă este crescută la obezi.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 58

EVALUAREA ȘI MANAGEMENTUL OBEZITĂȚII

Robert F. Kushner

Peste 66% dintre adulții din Statele Unite sunt încadrați ca fiind supraponderali sau obezi, iar prevalența obezității crește rapid în majoritatea țărilor industrializate, ca și în rândul copiilor și al adolescenților, ceea ce arată că tendințele actuale se vor accelera pe parcursul timpului. Obezitatea se asociază cu un risc crescut de afecțiuni cardiace, inclusiv hipertensiune arterială, diabet zaharat tip 2, dislipidemie, artroză și unele neoplasme. Astfel, este important ca medicii să identifice, să evalueze și să trateze pacienții pentru obezitate și comorbiditățile asociate.

EVALUARE

Toți pacienții trebuie evaluați de către medici pentru obezitate, consiliați intens și, acolo unde este necesar, trebuie intervenit prin modificări ale comportamentului pentru a promova o scădere ponderală de durată. Principalii cinci pași în evaluarea obezității sunt următorii: (1) anamneză axată pe obezitate, (2) examen fizic pentru a determina gradul și tipul obezității, (3) comorbiditățile asociate, (4) nivelul condiției fizice și (5) disponibilitatea pacientului de a adopta modificările stilului de viață.

Anamneza axată pe obezitate

Informațiile rezultate din anamneză ar trebui să răspundă la următoarele întrebări:

- Ce factori contribuie la obezitatea pacientului?
- Cum afectează obezitatea sănătatea pacientului?
- Care este nivelul de risc al pacientului în urma obezității?
- Care sunt așteptările și scopul pacientului?
- Este pacientul motivat să înceapă un program de management al greutății?
- De ce fel de ajutor are nevoie pacientul?

Deși majoritatea cazurilor de obezitate poate fi atribuită trăsăturilor comportamentale care afectează dieta și tipul activității fizice, anamneza poate să sugereze cauze secundare care impun o evaluare ulterioară. Afecțiunile care trebuie luate în considerare sunt: sindromul ovarelor polichistice, hipotiroidismul, sindromul Cushing și afecțiunile hipotalamusului. Trebuie avută în vedere și creșterea în greutate de cauză medicamentoasă. Cauzele frecvente includ tratamentul diabetului (insulină, sulfonilureice, tiazolidindione), hormonii steroizi, agenții psihotropi; stabilizatori ai dispoziției (litiu), antidepresive (triciclice, inhibitorii monoaminoxidazei, paroxetin, mirtazepam) și medicamentele anticonvulsivante (valproat, gabapentin, carbamazepină). Alte medicamente precum antiinflamatoarele nesteroidiene și blocantele canalelor de calciu pot cauza edem periferic, dar nu cresc țesutul adipos al corpului.

Structura curentă a dietei și a activității fizice poate evidenția factori care conduc la dezvoltarea obezității, pe lângă identificarea comportamentelor care vor fi ținta tratamentului. Acest tip de informații aduse de anamneză se obțin cel mai bine prin combinația dintre un chestionar și un interviu.

IMC și circumferința taliei

Trei măsurători antropometrice cheie sunt importante pentru a evalua gradul obezității: înălțimea, greutatea și circumferința taliei. Indexul de masă corporală (IMC), calculat ca fiind greutate (kg)/înălțime $(m)^2$, sau greutate (lbs)/înălțime $(inchi)^2 \times 703$, este folosit pentru a clasifica statusul greutății și riscul de boală (**Tabelele 58-1** și **58-2**). IMC este folosit deoarece oferă o estimare a țesutului adipos și este legat de riscul de îmbolnăvire. Pentru regiunea Asia-Pacific a fost propus un prag mai mic al IMC pentru supraponderalitate și obezitate, deoarece populația pare a fi la risc de a avea anomalii ale glucozei și ale lipidelor la o greutate corporală mică.

Grăsimea abdominală în exces, evaluată prin măsurarea circumferinței taliei sau raportul talie-coapsă, este asociată independent cu un risc mai mare de a dezvolta diabet zaharat și boli cardiovasculare. Măsurarea circumferinței taliei reprezintă un surogat pentru țesutul adipos visceral și trebuie efectuată în plan orizontal, deasupra crestei iliace (**Tabelul 58-3**).

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 58-1

TABELUL INDEXULUI MASEI CORPORALE (IMC)

IMC	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
ÎNĂLȚIME (CM)	GREUTATE (KG)																
147	41,5	43,5	45,5	47,5	50,0	52,0	54,0	56,0	58,5	61,0	62,5	65,0	67,0	69,5	71,5	73,5	75,5
150	42,5	45,0	47,0	49,5	51,5	54,0	56,0	58,0	60,5	62,5	65,0	67,0	69,5	71,5	74,0	76,0	78,5
152	44,0	46,5	48,5	51,0	53,5	56,0	58,0	60,5	62,5	65,0	67,0	69,5	71,5	74,0	76,0	79,0	81,0
155	45,5	48,0	50,5	52,5	55,5	57,5	60,0	62,0	65,0	67,0	69,5	71,5	74,5	76,5	79,0	81,5	84,0
157	47,0	49,5	52,0	54,5	57,0	59,5	61,5	64,5	66,5	69,5	71,5	74,5	76,5	79,5	81,5	84,5	86,5
160	48,5	51,5	53,5	56,0	59,0	61,0	64,0	66,0	69,0	71,5	74,0	76,5	79,5	81,5	84,5	86,5	89,5
163	50,0	52,5	55,5	58,0	61,0	63,5	66,0	68,5	71,0	74,0	76,5	79,0	81,5	84,5	87,0	89,5	92,5
165	51,5	54,5	57,0	60,0	62,5	65,5	68,0	71,0	73,5	76,0	79,0	81,5	84,5	87,0	90,0	92,5	95,5
168	53,5	56,0	59,0	61,5	64,5	67,0	70,5	73,0	75,5	78,5	81,0	84,5	87,0	90,0	92,5	95,5	98,0
170	55,0	57,5	61,0	63,5	66,0	69,5	72,0	75,5	78,0	80,5	84,0	86,5	90,0	92,5	95,5	98,5	101,0
173	56,5	59,5	62,5	65,5	68,5	71,5	74,5	77,5	80,5	83,5	86,0	89,5	92,0	95,5	98,0	101,0	104,5
175	58,0	61,0	64,5	67,5	70,5	73,5	76,5	80,0	82,5	85,5	89,0	92,0	95,0	98,0	101,0	104,5	107,0
178	60,0	63,0	66,0	69,5	72,5	75,5	79,0	82,0	85,5	88,5	91,5	95,0	98,0	100,5	104,0	107,0	110,0
180	61,5	65,0	68,0	71,0	75,0	78,0	81,0	84,5	87,5	90,5	94,5	97,5	100,5	104,0	107,0	110,0	113,5
183	63,5	66,5	70,0	73,5	76,5	80,5	83,5	86,5	90,5	93,5	96,5	100,0	103,5	106,5	110,0	113,5	117,0
185	65,5	68,5	72,0	75,5	79,0	82,5	85,5	89,5	92,5	96,0	99,5	103,0	106,5	110,0	113,5	116,5	120,0
188	67,0	70,5	74,0	77,5	81,0	84,5	88,0	91,5	95,5	99,0	102,0	105,5	109,5	113,0	116,0	119,5	123,5
191	69,0	72,5	76,0	80,0	83,5	87,0	90,5	94,5	98,0	101,5	105,0	109,0	112,5	116,0	119,5	123,5	126,5
193	71,0	74,5	78,0	81,5	85,5	89,5	93,0	96,5	100,0	104,5	108,0	111,5	115,0	119,5	123,0	126,5	130,0

IMC	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
147	78,0	80,5	82,0	84,5	86,5	89,0	91,0	93,0	95,5	97,5	100,0	101,5	104,0	106,0	108,5	110,5	112,5	115,0	117,0
150	80,5	83,0	85,5	87,5	90,0	92,0	94,5	96,0	98,5	100,5	103,0	105,0	107,5	110,0	112,0	114,5	116,5	119,0	121,0
152	83,5	85,5	88,0	90,5	92,5	95,0	97,5	100,0	102,0	104,5	106,5	109,0	111,0	113,5	115,5	118,5	120,5	123,0	125,0
155	86,0	88,5	91,0	93,5	95,5	98,5	100,5	103,0	105,0	108,0	110,0	112,5	115,0	117,5	119,5	122,0	124,5	127,0	129,5
157	89,0	91,5	94,0	96,5	99,0	101,5	104,0	106,5	109,0	111,5	114,0	116,0	119,0	121,0	124,0	126,0	129,0	131,0	134,0
160	92,0	94,5	97,0	100,0	102,0	105,0	107,5	110,0	112,5	115,0	117,5	120,0	122,5	126,0	128,0	130,0	133,0	135,5	138,0
163	95,0	97,5	100,0	103,0	105,0	108,0	110,5	113,5	116,0	119,0	121,0	124,0	126,5	129,5	132,0	134,5	137,0	139,5	142,5
165	98,0	100,5	103,5	106,0	109,0	111,5	114,5	117,0	119,5	122,5	125,0	128,0	130,5	133,5	136,0	139,0	141,5	144,0	147,0
168	101,0	104,0	106,5	109,5	112,0	115,0	118,0	120,5	123,5	126,0	129,0	132,0	134,5	137,5	140,0	143,0	146,0	149,0	151,5
170	104,5	107,0	110,0	113,0	115,5	118,5	121,5	124,5	127,0	130,0	133,0	135,5	139,0	141,5	144,5	147,5	150,0	153,5	156,0
173	107,0	110,0	113,0	116,0	119,0	122,0	125,0	128,0	131,0	134,0	137,0	139,5	143,0	146,0	149,0	152,0	154,5	158,0	160,5
175	110,0	113,5	116,5	119,5	122,5	125,5	129,0	132,0	134,5	138,0	141,0	144,0	147,0	150,0	153,5	156,5	159,0	162,5	165,5
178	113,5	116,5	119,5	123,0	126,0	129,5	132,5	135,5	139,0	142,0	145,0	148,5	151,5	154,5	158,0	161,0	164,0	167,5	170,5
180	116,5	120,0	123,5	126,5	129,5	133,0	136,5	139,5	143,0	146,0	149,0	153,5	155,5	159,0	162,5	165,5	168,5	172,0	175,0
183	120,0	123,5	126,5	130,0	133,5	137,0	140,0	143,5	147,0	150,0	153,5	157,0	160,0	163,5	167,0	170,0	173,5	177,0	180,0
185	123,5	127,0	130,5	134,0	137,0	140,5	144,0	147,5	151,0	154,0	158,0	161,0	164,5	168,5	171,5	175,0	178,5	182,0	185,0
188	127,0	130,0	134,0	137,5	141,0	144,5	148,0	151,5	155,0	159,0	162,5	165,5	169,0	173,0	176,5	179,5	183,5	187,0	190,5
191	130,0	134,0	137,5	141,0	144,5	148,5	152,0	155,5	159,0	163,0	166,5	170,0	173,5	177,5	181,0	184,5	188,0	192,0	195,5
193	134,0	138,0	141,5	145,0	149,0	152,5	156,0	160,0	163,5	167,5	171,0	174,5	178,5	182,5	186,0	189,5	193,0	197,5	201,0

TABEL 58-2

CLASIFICAREA STATUSULUI GREUTĂȚII ȘI RISCUL DE BOALĂ

	IMC (KG/M²)	CLASA DE OBEZITATE	RISC DE BOALĂ
Subponderal	<18,5		
Greutate normală	18,5–24,9		
Supraponderal	25,0–29,9		Crescut
Obezitate	30,0–34,9	I	Crescut
Obezitate	35,0–39,9	II	Foarte crescut
Obezitate extremă	≥40	III	Extrem de crescut

Sursa: Adaptat după National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1998.

Condiția fizică

Câteva studii prospective au demonstrat că activitatea fizică, raportată prin intermediul unui chestionar sau măsurată printr-un test maximal de exerciții standard, este un predictor important al tuturor ratelor de mortalitate, independent de IMC și compoziția corporală. Aceste observații subliniază importanța istoricului activității fizice luat în timpul examinării, dar în același timp pune accentul pe importanța activității fizice în abordarea terapeutică a obezității.

TABEL 58-3

VALORI ALE CIRCUMFERINȚEI TALIEI ÎN FUNCȚIE DE ETNIE

GRUP ETNIC	CIRCUMFERINȚA TALIEI
Europeni	
Bărbați	>94 cm (37 in)
Femei	>80 cm (31,5 in)
Sud-asiatici și chinezi	
Bărbați	>90 cm (35 in)
Femei	>80 cm (31,5 in)
Japonezi	
Bărbați	>85 cm (33,5 in)
Femei	>90 cm (35 in)
Americani de etnie sudică și centrală	Se folosesc recomandările pentru sud-asiatici până când date mai specifice vor fi disponibile
Africani sub-saharieni	Se folosesc datele pentru europeni până când date mai specifice vor fi disponibile
Populațiile est-mediterane-ene și din Orientul Mijlociu (arabi)	Se folosesc datele pentru europeni până când date mai specifice vor fi disponibile

Sursă: După KGMM Alberti și colab. pentru IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: *Lancet* 366:1059, 2005.

TABE 58-4

AFECȚIUNI LEGATE DE OBEZITATE

Cardiovasculare
- Hipertensiune arterială
- Insuficiență cardiacă congestivă
- Cord pulmonar
- Vene varicoase
- Embolism pulmonar
- Boală coronariană

Endocrine
- Sindrom metabolic
- Diabet zaharat tip 2
- Dislipidemie
- Sindromul ovarelor polichistice

Musculoscheletice
- Hiperuricemie și gută
- Imobilizare
- Artroză (genunchi și șold)
- Durere lombară
- Sindromul tunelului carpian

Psihologice
- Depresie/scăderea respectului de sine
- Afectarea imaginii proprii
- Stigmatizare socială

Tegumentare
- Vergeturi
- Pigmentare de stază la nivelul picioarelor
- Limfedem
- Celulită
- Intertrigo, carbuncul
- Acanthosis nigricans
- Acrocordon (nevi tegumentari)
- Hidrosadenită supurată

Respiratorii
- Dispnee
- Apnee obstructivă în somn
- Sindrom de hipoventilație
- Sindrom Pickwick
- Astm bronșic

Gastrointestinale
- Boală de reflux gastroesofagian
- Steatoză hepatică nonalcoolică
- Colelitiază
- Hernie
- Cancer colonic

Genitourinare
- Incontinență urinară de stres
- Glomerulopatie legată de obezitate
- Hipogonadism (bărbați)
- Cancer de sân și de uter
- Complicații legate de sarcină

Neurologice
- Accident vascular cerebral
- Hipertensiune intracraniană idiopatică
- Meralgia parestezică
- Demență

Comorbidități asociate obezității

Evaluarea comorbidităților trebuie să se bazeze pe prezența simptomelor, a factorilor de risc și a indexului de suspiciune. Toți pacienții trebuie să beneficieze de determinarea unui profil lipidic după repaus alimentar [nivelurile colesterolului total, ale LDL-colesterolului (lipoproteine cu densitate mică) și ale HDL-colesterolului (lipoproteine cu densitate mare), precum și ale trigliceridelor] plus glicemia după post alimentar împreună cu determinarea tensiunii arteriale. Simptomele și afecțiunile legate direct sau indirect de obezitate sunt listate în Tabelul 58-4. Deși variază între indivizi, numărul și severitatea comorbidităților organ-specifice cresc de obicei odată cu sporirea gradului obezității. Pacienții cu un risc absolut foarte înalt îi includ pe cei care prezintă

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

următoarele: boală coronariană instalată, alte afecțiuni aterosclerotice precum arteriopatia periferică, anevrismul aortic abdominal și boală de arteră carotidă simptomatică, diabet zaharat de tip 2 și apneea în somn.

Evaluarea disponibilității pacientului pentru schimbare

Încercarea de a iniția modificări ale stilului de viață atunci când pacientul nu este pregătit duce de obicei la frustrare și poate descuraja viitoarele încercări de scădere în greutate. Evaluarea include motivarea și susținerea pacientului, și propunerea unor obiective și rezultate așteptate realizabile. Pregătirea poate fi privită ca balanța dintre două forțe opuse: (1) motivația sau dorința de schimbare a pacientului și (2) rezistența sau rezistența pacientului la schimbare.

O metodă utilă de a începe evaluarea pregătirii pacientului este de a „ancora" interesul și încredea pacientului în schimbare pe o scală numerică. Prin această tehnică, pacientul este rugat să-și evalueze nivelul de interes și încredere pe

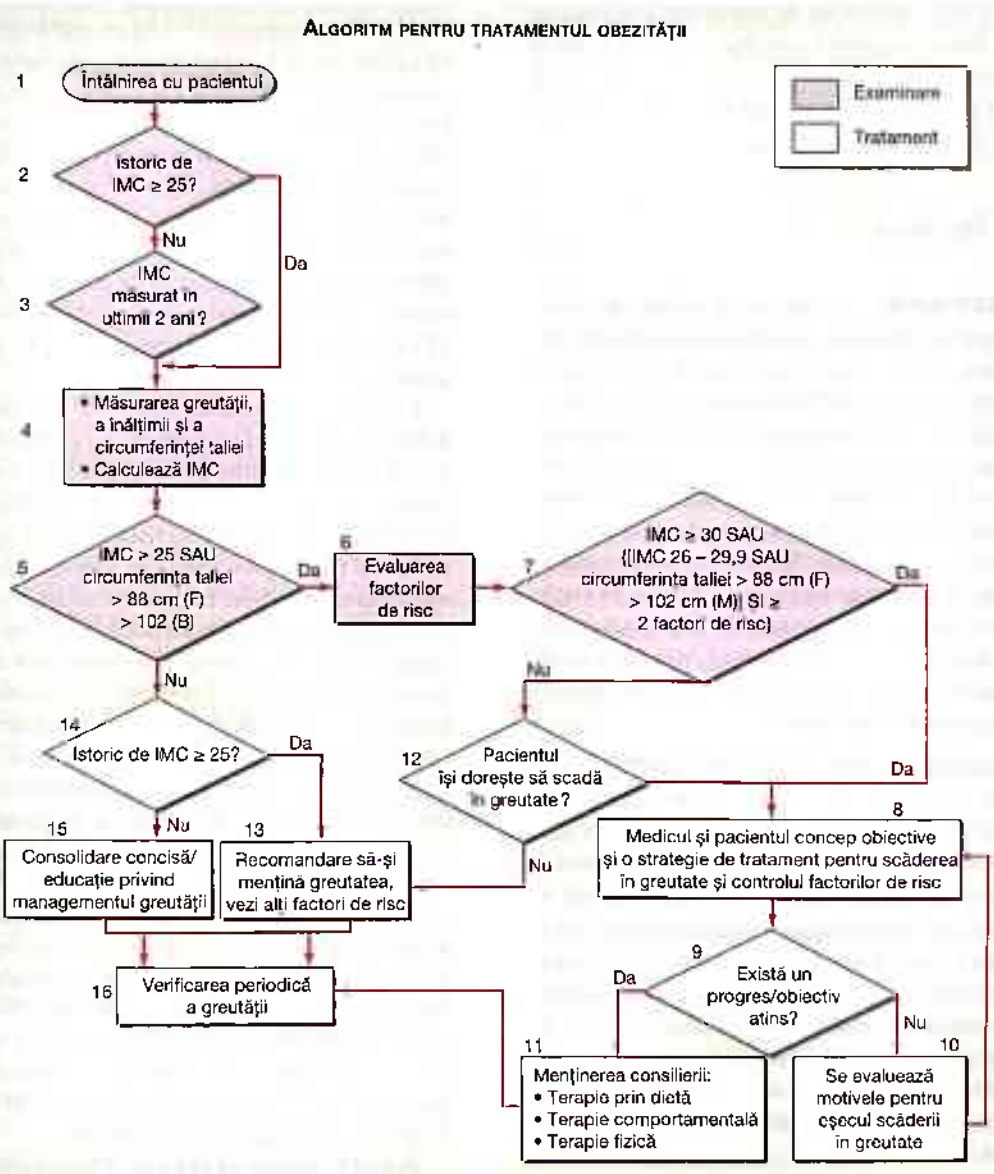


FIGURA 58-1

Algoritmul tratamentului. Acest algoritm se aplică doar pentru evaluarea supraponderalității și a obezității și pentru deciziile ulterioare evaluării. Nu reflectă o evaluare inițială globală pentru alte afecțiuni pe care medicul va dori să le investigheze. IMC, indice de masă corporală. (După National, Heart, Lung and Blood Institute: *Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report.* Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 1998).

TABEL 58-5

GHID DE ALEGERE A TRATAMENTULUI

TRATAMENT	CATEGORIA IMC				
	25-26,9	27-29,9	30-35	35-39,9	≥ 40
Dietă, exerciţii, terapie comportamentală	Cu comorbidităţi	Cu comorbidităţi	+	+	+
Farmacoterapie		Cu comorbidităţi	+	+	+
Chirurgie				Cu comorbidităţi	+

Sursa: După National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity (2000).

o scală de la 0 la 10, 0 nefiind aşa de important (sau încrezător) şi 10 fiind foarte important (sau încrezător) să scadă în greutate în acest moment. Acest exerciţiu serveşte la a stabili pregătirea pacientului de a se schimba şi, de asemenea, ca baza unui dialog viitor.

TRATAMENT Obezitatea

SCOPUL TERAPIEI Obiectivul principal al tratamentului este de a ameliora comorbidităţile legate de obezitate şi de a reduce riscul dezvoltării altor afecţiuni. Informaţiile obţinute din anamneză, examenul fizic şi testele diagnostice sunt folosite pentru a determina riscul şi pentru a realiza un plan terapeutic (**Fig. 58-1**). Decizia de cât de agresiv să tratăm pacientul şi ce metode să folosim este influenţată de statusul riscului pacientului, de aşteptări şi de resursele disponibile. Terapia pentru obezitate începe întotdeauna cu managementul stilului de viaţă şi poate include farmacoterapie sau chirurgie, în funcţie de categoria de risc IMC (**Tabelul 58-5**). Stabilirea unui obiectiv iniţial de scădere în greutate cu 10% în aproximativ 6 luni este o ţintă realizabilă.

MANAGEMENTUL STILULUI DE VIAŢĂ Tratarea obezităţii necesită îndreptarea atenţiei către trei elemente esenţiale ale stilului de viaţă: obiceiurile alimentare, activitatea fizică şi modificarea comportamentelor. Deoarece obezitatea este în principiu o boală a dezechilibrului energetic al organismului, toţi pacienţii trebuie să înveţe cum şi când energia este consumată (dieta), cum şi când energia se amplifică (activitate fizică) şi cum să introducă aceste informaţii în viaţa lor de zi cu zi (terapie comportamentală). Se pare că managementul stilului de viaţă a dus la o scădere modestă în greutate (în mod tipic între 3 şi 5 kg) comparativ cu lipsa tratamentului sau atenţia zilnică.

Terapia prin dietă Obiectivul principal al terapiei prin dietă este de a reduce consumul caloric total. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) din SUA recomandă iniţierea tratamentului cu un deficit caloric de 500-1 000 kcal/zi comparativ cu dieta obişnuită a pacientului. Această reducere corespunde unui obiectiv de pierdere a aproximativ 0,5-1 kg pe săptămână. Acest deficit caloric poate fi îndeplinit prin sugerarea substituţiilor sau alternativelor în dietă. Exemplele includ alegerea unor porţii de mărime mai mică, consumul mai mare de fructe şi legume, consumul mai mare de cereale integrale, selectarea unor varietăţi de carne cu un conţinut mai scăzut în grăsime şi a unor produse lactate degresate, reducerea consumului de alimente prăjite şi a altor grăsimi şi uleiuri adăugate, şi consumul de apă în locul altor băuturi calorice. Consilierea privind alimentaţia trebuie să rămână centrată pe pacient, iar obiectivele să fie practice, realizabile şi realiste.

Compoziţia macronutrimentelor din dietă va varia în funcţie de preferinţele pacientului şi de condiţia sa medicală. Recomandările din anul 2005 ale Department of Agriculture din SUA, care se axează pe promovarea stării de sănătate şi reducerea riscului, pot fi aplicate în tratamentul pacienţilor obezi sau supraponderali şi includ menţinerea unei diete bogate în cereale integrale, fructe, legume şi fibre, consumul a două bucăţi de peşte (250 g) bogat în acizi graşi omega 3 pe săptămână, scăderea consumului de sodiu la < 2 300 mg/zi, consumul a 3 căni de lapte pe zi (sau echivalentul de produse lactate fără grăsime sau cu un conţinut scăzut de grăsime), limitarea colesterolului la < 300 mg/zi şi menţinerea grăsimilor totale între 20 şi 35% din caloriile zilnice, iar pe cele saturate la < 10% din caloriile zilnice. Aplicaţii ale acestor recomandări, în scopul de a realiza obiective calorice specifice, pot fi găsite pe site-ul *www.mypyramid.gov.* „Consumul alimentar de referinţă pentru macronutrimene", publicat de Institutul de Medicină din SUA recomandă ca 45-65% dintre calorii să provină din carbohidraţi, 20-35% din grăsimi şi 10-35% din proteine. De asemenea, se recomandă un consum zilnic de fibre de 38 g pentru bărbaţi şi 25 g pentru femei cu vârsta peste 50 de ani şi 30 g la bărbaţi şi 21 g la femei cu vârsta sub 50 de ani.

Având în vedere că cea mai dificilă parte a strategiei este controlul porţiilor de către pacienţi, utilizarea produselor pre-preparate ca înlocuitori ai meselor reprezintă o sugestie simplă şi comodă. Exemple ar fi antreurile congelate, băuturile ambalate şi batoanele. Consumul de înlocuitori ai prânzurilor în cadrul dietei a arătat că poate duce la o scădere în greutate de 7-8%.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

O zonă care se află în curs de cercetare este aceea a dietelor cu un consum scăzut de carbohidrați și unul mare de proteine pentru a scădea în greutate. Aceste diete se bazează pe faptul că principala cauză a obezității sunt carbohidrații, care duc la rezistența la insulină. Majoritatea dietelor cu consum scăzut de carbohidrați (de exemplu, South Beach, Zone și Sugar Busters) recomandă un nivel de carbohidrați care să asigure aproximativ 40-46% din energie. Dieta Atkins conține 5-15% carbohidrați, în funcție de faza în care se află dieta. Dietele cu un consum scăzut de carbohidrați și unul mare de proteine par a fi mai eficiente în a scădea IMC; îmbunătățesc factorii de risc ai bolii coronariene, inclusiv printr-o creștere a colesterolului HDL și o scădere a nivelului de trigliceride, și controlează saţietatea pe termen scurt, comparativ cu dietele care utilizează un consum scăzut de grăsimi. Oricum, după 12 luni, nu există o diferență semnificativă între aceste două diete. Mai multe studii au arătat că aderența susținută la o dietă pare a fi cel mai bun predictor al pierderii în greutate, comparativ cu tipul dietei.

O altă abordare a dietei de luat în considerare este conceptul de densitate energetică, ce se referă la numărul de calorii (energie) conținut de alimente, raportat la o unitate din greutate. Oamenii au tendința să consume un volum alimentar constant, indiferent de conținutul caloric și de macronutrimentele conținute. Adaosul de apă sau fibre în alimentație scade densitatea energetică a acesteia prin creșterea greutății, fără să afecteze conținutul caloric. Exemple de alimente cu densitate energetică joasă includ supele, fructele, legumele, făina de ovăz și carnea slabă. Alimentele uscate și cele cu un conținut crescut de grăsimi, precum covrigeii, brânza, gălbenușul de ou, cartofii prăjiți și carnea roșie au o densitate energetică mare. S-a demonstrat că dietele care se bazează pe alimentele cu densitate energetică joasă au controlat senzația de foame și au dus la un aport caloric scăzut și o scădere în greutate.

Ocazional, sunt prescrise diete cu un conținut foarte scăzut de calorii, ca o formă agresivă de terapie alimentară. Principalul obiectiv al acestor diete este să promoveze o scădere în greutate rapidă și importantă (13-23 kg) pe termen scurt, într-o perioadă de 3 până la 6 luni. Aceste formule specifice aduc în mod tipic ≤ 800 kcal, 50-80 g proteine și 100% din valoarea zilnică recomandată de vitamine și minerale. Potrivit unei recenzii a National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, indicațiile pentru a începe o dietă cu conținut foarte scăzut de calorii includ indivizii bine motivați care suferă de obezitate între moderat și severă (IMC > 30), care au eșuat în încercarea de a scădea în greutate prin abordări mai conservatoare și au o afecțiune medicală ce ar fi imediat îmbunătățită printr-o scădere rapidă în greutate. Aceste boli includ: diabet zaharat de tip 2 slab controlat, hipertrigliceremie, apnee obstructivă în somn și edeme periferice simptomatice. Riscul de formare a calculilor biliari crește exponențial la o rată de scădere în greutate > 1,5 kg/săptămână. Profilaxia pentru formarea litiazei biliare cu acid ursodeoxicolic, 600 mg/zi, este eficientă în reducerea acestui risc. Datorită necesității unei monitorizări metabolice precise, aceste diete sunt recomandate în general de către medici specializați în tratamentul obezității.

Terapia prin activitate fizică Deși doar exercițiile fizice au un efect moderat asupra scăderii în greutate, combinația între modificarea dietei și activitatea fizică este cea mai eficientă abordare pentru tratamentul obezității. Cel mai important rol al exercițiilor pare a fi legat de menținerea scăderii în greutate. Physical Activity Guidelines for Americans din anul 2008 recomandă ca adulții să efectueze 150 de minute pe săptămână de activitate fizică de tip aerobic, moderat intensă, sau 75 de minute pe săptămână de activitate cu intensitate mare, în ședințe de cel puțin 10 minute, preferabil răspândite de-a lungul săptămânii. Ghidurile se pot găsi la *www.health.gov/paguidelines*. Dacă ne axăm pe metode simple prin care să adăugăm activitatea fizică la viața normală de zi cu zi, printre activitățile de relaxare, atunci călătoriile și munca în casă ar trebui sugerate. Exemplele includ plimbatul, folosirea scărilor, realizarea unor activități în gospodărie sau curte și angajarea în activități sportive. O strategie utilă este să rugăm pacientul să poarte un pedometru care să monitorizeze numărul total de pași realizați ca parte a activității din viața de zi cu zi. Numărul de pași este înalt corelat cu nivelul activității. Studiile au demonstrat că activitățile stilului de viață sunt la fel de eficiente ca și programele de exerciții structurate pentru îmbunătățirea ritmului cardiorespirator și a scăderii în greutate. O activitate fizică de mare amploare (mai mult de 300 de minute de activitate fizică moderat intensă pe săptămână) este frecvent necesară pentru a pierde în greutate și a susține scăderea în greutate. Aceste recomandări legate de exerciții sunt descurajatoare pentru majoritatea pacienților și trebuie implementate gradual. Consultarea unui fiziolog sau a unui antrenor personal poate fi de ajutor.

Terapia comportamentală Terapia comportamentală cognitivă este utilizată pentru schimbarea și reintroducerea unor noi activități fizice și alimentare. Strategiile includ tehnici de automonitorizare (de exemplu, prin intermediul unui jurnal, cântărire și măsurarea activității fizice și a alimentației), managementul stresului, controlul stimulilor (de exemplu, utilizarea unor farfurii mai mici, a nu mânca în fața televizorului sau în mașină), suport social, rezolvarea problemelor și restructurare cognitivă pentru a ajuta pacienții să dezvolte idei pozitive și realiste despre propria persoană. Când se recomandă vreo modificare a stilului de viață comportamental, se roagă pacientul să spună ce, când, unde și cum se va realiza schimbarea comportamentală. Pacientul ar trebui

să păstreze o înregistrare a schimbării comportamentale anticipate, astfel încât progresul să poată fi evaluat la următoarea vizită. Deoarece aceste tehnici sunt consumatoare de timp de-a lungul implementării, atunci ele sunt frecvent oferite de o asistentă medicală sau de un dietetician.

FARMACOTERAPIE Tratamentele farmacologice adjuvante trebuie luate în considerare pentru pacienții cu un IMC > 30 kg/m^2 sau un IMC > 27 kg/m^2 pentru cei care prezintă și afecțiuni concomitente legate de obezitate și pentru care terapia prin activitate fizică și dietă nu a avut succes. Când este recomandată o medicație împotriva obezității, pacienții trebuie să fie angajați activ într-un program al stilului de viață care oferă strategiile și abilitățile necesare unei utilizări eficiente a medicamentului, având în vedere că acest ajutor crește greutatea totală pierdută.

Există câteva ținte potențiale ale terapiei farmacologice pentru obezitate. Cel mai explorat tratament este supresia apetitului prin intermediul unor medicamente active la nivel central, care afectează neurotransmițătorii de tip monoamine. O a doua strategie este de a reduce absorbția anumitor macronutrimente din tractul gastrointestinal (GI), precum grăsimile.

Medicamente anorexigene cu acțiune la nivel central Medicamentele inhibitoare ale apetitului sau anorexigene afectează sațietatea (absența foamei după alimentație) și foamea (senzație biologică care inițiază alimentația). Prin creșterea sațietății și scăderea senzației de foame, acești agenți ajută pacienții să reducă aportul caloric fără a avea senzația că sunt privați de alimente. Ținta acțiunii acestor medicamente anorexigene este regiunea hipotalamică ventromedială și laterală (Cap. 57). Efectul lor biologic asupra reglării apetitului se realizează prin amplificarea neurotransmisiei a trei monoamine: norepinefrina, serotonina [5-hidroxitriptamină (5-HT)] și, într-un grad mai mic, dopamina. Agenții adrenergici simpatomimetici clasici (benzfetamina, fendimetrazina, dietilpropion, mazindol și fenteramina) funcționează prin stimularea eliberării de norepinefrină sau prin blocarea recaptării acesteia. Pe de altă parte, sibutramina (Meridia) funcționează ca un inhibitor al recaptării serotoninei și a norepinefrinei. Spre deosebire de alte medicamente anorexigene utilizate anterior, sibutramina nu este înrudită farmacologic cu amfetamina și nu are potențial să creeze dependență.

Sibutramina a fost singurul medicament anorexigen disponibil, aprobat de Food and Drug Administration (FDA) din SUA pentru uzul pe termen lung, până când a fost retras voluntar de către producător de pe piața americană în octombrie 2010, din cauza unui risc crescut de infarct miocardic și accident vascular cerebral nefatale la indivizii cu boală cardiovasculară preexistentă.

Medicamente cu acțiune periferică Orlistat (Xenical) este un hidrogenat sintetic derivat dintr-un inhibitor natural de lipază, lipostatina, produs de mucegaiul *Streptomyces toxytricini*. Orlistat este un inhibitor potent, lent reversibil al lipazelor carboxil ester și al fosfolipazei A_2 pancreatice, gastrice, ce sunt necesare hidrolizei grăsimilor din dietă în acizi grași și monoacilgliceroli. Medicamentul acționează la nivelul lumenului stomacului și al intestinului subțire prin formarea de legături covalente cu situl activ al acestor lipaze. Administrat în doză terapeutică de 120 mg x 3/zi, orlistat blochează digestia și absorbția a aproximativ 30% dintre grăsimile din dietă. Odată cu întreruperea medicamentului, grăsimile din scaun revin de obicei la concentrațiile normale în 48-72 de ore.

Multiple studii, randomizate, în dublu-orb, placebo controlate, au arătat că, după un an, orlistat duce la o scădere ponderală de aproximativ 9-10%, comparativ cu o scădere de 4-6% în grupurile tratate cu placebo. Deoarece orlistat este foarte puțin absorbit din tractul GI (< 1%), acesta nu are efecte adverse sistemice. Toleranța la acest medicament este legată de malabsorbția grăsimilor din alimentație și ulterior de pasajul acestora în materiile fecale. Efectele adverse la nivelul tractului GI sunt raportate la cel puțin 10% dintre pacienții tratați cu orlistat. Aceste efecte includ flatulențe cu eliminarea acestora, urgența defecației, scaun cu consistență grăsoasă/uleioasă și o creștere a defecației. Aceste efecte adverse apar de obicei devreme în cadrul tratamentului, scad odată ce pacienții își controlează aportul alimentar de grăsimi și rar determină pacienții să se retragă din studiile clinice. Psyllium muciloidul ajută la controlul efectelor adverse pe care orlistat le produce la nivelul tractului GI, atunci când este administrat concomitent. Concentrațiile serice ale vitaminelor liposolubile D și E și ale β-carotenului pot fi reduse, iar atunci suplimentele de vitamine sunt recomandate pentru a preveni potențialele deficite. Orlistat a fost aprobat pentru uzul fără rețetă în 2007.

Sistemul endocanabinoid Receptorii canabinoizi și liganzii lor endogeni au fost implicați într-o varietate de funcții fiziologice, inclusiv alimentația, modularea durerii, comportamentul emoțional și metabolismul periferic al lipidelor. Canabisul și componenta sa principală, Δ^9-tetrahidrocanabinol (THC), reprezintă un compus canabinoid exogen. Au fost identificați doi endocanabinoizi: anandamina și 2-arahidonilglicerida, precum și doi receptori canabinoizi: CB_1 (densitate mare la nivelul creierului) și CB_2 (prezent în celulele sistemului imun). Sistemul endocanabinoid al creierului pare să controleze aportul alimentar prin întărirea motivației de a găsi și consuma alimente cu o valoare stimulativă înaltă și să regleze acțiunile altor mediatori ai apetitului. Primul antagonist selectiv al receptorului canabinoid CB_1, rimonabant, a fost descoperit în

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

anul 1994. Medicamentul antagonizează efectul orexigenic al THC și suprimă apetitul. Câteva studii extinse, prospective, randomizat controlate, au demonstrat eficiența rimonabantului ca agent de scădere ponderală, cu îmbunătățiri simultane ale circumferinței taliei și ale riscului dat de factorii cardiovasculari. Oricum, riscul crescut de efecte adverse neurologice și psihiatrice – convulsii, depresie, anxietate, insomnie, agresivitate și idei suicidare printre pacienții randomizați care primeau rimonabant – a dus la decizia de a nu aproba medicamentul de către FDA în iunie 2007. Deși medicamentul a fost disponibil în 56 de țări din toată lumea în 2008, aprobarea a fost oficial retrasă de Agenția Europeană a Medicamentului (EMEA) în ianuarie 2009, precizând că beneficiile rimonabantului nu mai depășesc riscurile acestuia. Este nevoie de dezvoltarea antagoniștilor de CB_1 care nu pătrund în creier și țintesc selectiv sistemul endocanabinoid periferic.

Medicamente antiobezitate în curs de dezvoltare Un nou subiect apărut în farmacoterapia obezității este țintirea câtorva puncte cheie în căile reglatorii care controlează greutatea corporală. Câteva terapii care combină medicamente au completat faza a III-a a studiilor clinice și au fost trimise spre aprobare către FDA. Bupropion și naltrexona (Contrave), un inhibitor al recaptării dopaminei și norepinefrinei și, respectiv, un antagonist al receptorului opioid, sunt combinați să atenueze motivația/amplificarea pe care alimentele o aduc (efectul dopaminergic) și plăcerea/palatabilitatea mâncatului (efectul opioid). O altă variantă a bupropionului cu zonisamidă (Empatic) combină bupropionul cu un anticonvulsivant care are activitate serotoninergică și dopaminergică. În cele din urmă, un medicament format din fenteramină și topiramat (Qnexa) combină un eliberator al catecolaminelor și, respectiv, un anticonvulsivant care s-a demonstrat că duc independent la o scădere ponderală. Mecanismul responsabil de scăderea ponderală produsă de topiramat rămâne necunoscut, dar se crede că este mediat prin modularea pe care acesta o produce asupra receptorilor acidului γ-aminobutiric (GABA), inhibării anhidrazei carbonice și antagonismului cu glutamatul pentru a reduce aportul alimentar. În octombrie 2010, FDA a respins aplicația inițială ca medicament nou a Qnexa, pe baza îngrijorării clinicienilor în legătură cu riscul teratogenic al topiramatului la femeile de vârstă fertilă. Un medicament adițional investigat, lorcaserin, un agonist al receptorului 5-HT_2C, a completat faza a III-a a studiilor ca agent unic. FDA a respins aplicația inițială a Lorcaserin ca medicament nou, citând îngrijorarea clinică că eficiența scăderii în greutate la indivizii obezi și supraponderali fără diabet de tip 2 este scăzută și îngrijorările nonclinice legate de adenocarcinoamele mamare la femelele șoareci.

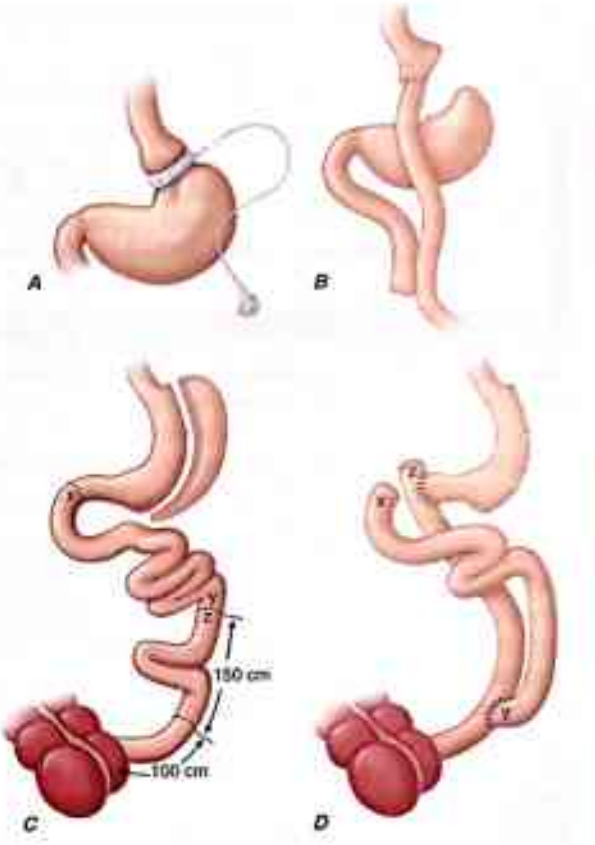


FIGURA 58-2
Proceduri chirurgicale bariatrice. Exemple de intervenții chirurgicale folosite pentru manipularea chirurgicală a tractului gastrointestinal. **A.** Bandarea gastrică laparoscopică (LAGB). **B.** Bypass gastric Roux-en-Y. **C.** Deviere biliopancreatică cu switch duodenal. **D.** Diviziune biliopancreatică. (După M. L. Kendrick, G. F. Dakin: *Mayo Clin Proc* 815:518, 2006; cu permisiune.)

CHIRURGIA Chirurgia bariatrică poate fi luată în considerare la pacienții cu obezitate severă (IMC ≥ 40 kg/m²) sau moderată (IMC ≥ 35 kg/m²) asociată cu alte afecțiuni medicale serioase. Scăderea ponderală prin intermediul chirurgiei funcționează prin reducerea aportului caloric și, în funcție de procedură, a absorbției macronutrimentelor.

Intervențiile chirurgicale pentru scăderea în greutate se încadrează în una dintre cele două categorii: restrictive și restrictiv-malabsorbtive (Fig. 58-2). Cele restrictive limitează cantitatea de alimente pe care stomacul le poate stoca și încetinesc rata golirii acestuia. Gastroplastia prin bandare verticală (VBG) reprezintă prototipul acestei categorii, dar în prezent se practică într-un număr mic de cazuri, din cauza lipsei de eficiență în studiile efectuate pe termen lung. Bandarea gastrică ajustabilă cu silicon realizată laparoscopic (LASBG) a înocuit VBG, fiind

cea mai frecvent realizată intervenție restrictivă. Primul aparat pentru bandare, LAP-BAND, a fost aprobat pentru utilizare în 2001 în Statele Unite, iar cel de-al doilea, bandarea REALIZE, în 2007. Comparativ cu dispozitivele anterioare, diametrele acestor benzi sunt ajustabile prin intermediul conexiunii lor la un rezervor care este implantat subcutanat. Injectarea sau îndepărtarea soluției saline din rezervor strânge sau slăbește diametrul intern al benzii și, astfel, se modifică mărimea deschiderii gastrice.

Cele trei proceduri de bypass restrictiv-malabsorbtiv combină elemente ale rezecției gastrice și malabsorbției selective. Aceste proceduri includ bypassul gastric Roux-en-Y (RYGB), deviația biliopancreatică (BPD) și deviația biliopancreatică cu switch duodenal (BPDDS) (Fig. 58-2). RYGB este procedura de bypass cel mai frecvent realizată și acceptată. Poate fi realizată printr-o intervenție deschisă sau laparoscopic.

Deși niciun studiu recent randomizat controlat nu compară scăderea ponderală după intervențiile chirurgicale și nonchirurgicale, datele din metaanalize și bazele de date mari, obținute în principal din studiile observaționale, sugerează că intervențiile bariatrice reprezintă cea mai eficientă terapie de scădere ponderală pentru cei care suferă de obezitate clinică severă. În general, aceste proceduri duc la o scădere ponderală medie de 30-35% din masa corporală totală, scădere care este menținută la aproximativ 60% dintre pacienți la 5 ani. Scăderea ponderală medie este mai mare după intervențiile care combină proceduri restrictiv-malabsorbtive decât după cele doar restrictive. O multitudine de date susțin impactul pozitiv al chirurgiei bariatrice asupra afecțiunilor comorbide legate de obezitate, inclusiv asupra diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale, apneei obstructive în somn, dislipidemiei și steatozei hepatice nonalcoolice. Îmbunătățirea rapidă observată în cazul diabetului după intervenții care combină proceduri restrictiv-malabsorbtive se crede că s-ar datora efectelor specific chirurgicale, dar independente de greutate, asupra homeostaziei glucozei modificate de alterarea hormonilor intestinali.

Rata mortalității în urma intervenției chirurgicale bariatrice este în general < 1%, dar variază în funcție de procedură, de vârsta pacientului și de condițiile comorbide ale acestuia, dar și de experiența echipei operatorii. Cele mai frecvente complicații în urma intervenției chirurgicale includ: stenoza gastrică sau ulcerele marginale (care apar la 5-15% dintre pacienți) care se manifestă prin stare de greță prelungită și vărsături după consumul de alimente sau incapacitatea de a consuma alimente solide. Aceste complicații sunt în mod tipic tratate endoscopic prin dilatare cu balon și, respectiv, tratament de supresie a aciditații. La pacienții supuși LASBG, nu există modificări ale absorbției intestinale, ci doar reducerea mecanică a dimensiunii stomacului și a evacuării gastrice. Astfel, deficiențele selective apar rar, doar în cazul în care comportamentul alimentar devine dezechilibrat. Pe de altă parte, procedeele restrictiv-malabsorbtive cresc riscul de deficite ale micronutrimentelor precum vitamina B_{12}, fier, folați, calciu și vitamina D. Pacienții care suferă astfel de intervenții necesită suplimentare pe termen lung cu aceste micronutrimente.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 59

TULBURĂRILE DE ALIMENTAȚIE

B. Timothy Walsh ■ Evelyn Attia

Anorexia nervoasă și bulimia nervoasă se caracterizează prin tulburări servere ale comportamentului alimentar. Trăsătura definitorie a *anorexiei nervoase* (AN) este reprezentată de restricționarea voluntară a aportului de alimente în raport cu cerințele calorice, care duce la o greutate corporală neadecvat de scăzută. *Bulimia nervoasă* (BN) este caracterizată de episoade recurente de aport alimentar compulsiv urmate de comportamente compensatoare anormale precum autoinducerea vărsăturilor. AN și BN sunt sindroame clinice distincte, dar au o serie de caracteristici comune. Ambele tulburări apar în special la femeile tinere sănătoase care devin mult prea preocupate de greutatea și aspectul corpului. Mulți dintre pacienții cu BN au în istoric și AN, și mulți dintre pacienții cu AN se angajează în comportamente de mâncat compulsiv și de autoinducere a vărsăturilor. În sistemul curent de diagnosticare, distincția cea mai clară între AN și BN se face pe baza greutății corporale: pacienții care suferă de AN se află sub media greutății normale, în timp ce pacienții cu BN se încadrează într-o greutate medie sau peste medie. Tulburarea alimentară compulsivă (BED - *Binge Eating Disorder*) este un sindrom descris mai recent, caracterizat de episoade repetitive de mâncat compulsiv, similare celor din BN, în absența apariției comportamentului compensator inadecvat.

ANOREXIA NERVOASĂ

EPIDEMIOLOGIE

La femei, prevalența în decursul vieții a AN este de aproximativ 1%. AN apare mult mai rar la bărbați. Este mult mai răspândită în culturile cu resurse alimentare suficiente și în care o greutate corporală scăzută este asociată cu atractivitatea. Persoanele care desfășoară activități ce pun accent pe un aspect zvelt (de exemplu, baletul sau modelingul) se află într-o zonă de risc mai ridicată. Frecvența AN a crescut în ultimele decenii.

ETIOLOGIE

Etiologia AN este necunoscută, însă se presupune că implică o combinație de factori de risc psihologici, biologici și culturali. Anumiți factori, precum abuzul sexual sau fizic, și antecedente heredo-colaterale de tulburări emoționale se încadrează în categoria factorilor de risc nespecifici care cresc vulnerabilitatea la o serie de tulburări psihice, precum AN.

Pacienții care prezintă AN tind să fie mai perfecționiști și mai obsesivi decât ceilalți din aceeași categorie socială. Tulburarea debutează ca o dietă, fără a se deosebi la început de dietele obișnuite pe care le încearcă adolescentele și femeile tinere. Pe măsură ce scăderea în greutate progresează, crește și teama de a lua în greutate, dieta devine mai strictă, iar deviațiile psihologice, comportamentale și biologice iau amploare. Tulburările alimentare, inclusiv AN, pot apărea la persoanele cu diabet de tip 1 și sunt asociate cu un control al glicemiei mai scăzut și o frecvență înaltă a complicațiilor.

În AN au fost descrise numeroase tulburări psihologice, incluzând anomalii într-o varietate de sisteme de neurotransmițători (vezi în continuare). Este dificil de diferențiat schimbările neurochimice, metabolice și hormonale care ar putea avea un rol în inițierea sau perpetuarea sindromului de cele care sunt secundare în tulburare. Rezoluția majorității acestor anomalii odată cu restaurarea greutății reprezintă un argument împotriva unui rol etiologic.

Factorii genetici contribuie la riscul dezvoltării AN, întrucât incidența acesteia este mai mare în familiile în care un membru este deja afectat, și concordanța la gemenii monozigoți este mai mare decât la cei dizigoți. Totuși, nu au fost încă identificate genele specifice sau factorii de risc dependenți de localizarea genelor.

MANIFESTĂRI CLINICE

AN debutează de obicei spre mijlocul și sfârșitul adolescenței, uneori în asociere cu un eveniment stresor precum

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 59-1

CARACTERISTICI COMUNE ALE ANOREXIEI NERVOASE, ALE BULIMIEI NERVOASE ȘI ALE MÂNCATULUI COMPULSIV

	ANOREXIA NERVOASĂ[a]	BULIMIE NERVOASĂ	MÂNCAT COMPULSIV[b]
Caracteristici clinice			
Debut	Mijlocul adolescenței	Adolescență târzie/ maturitate timpurie	Adolescență târzie/ maturitate timpurie
Femei: bărbați	10:1	10:1	2:1
Prevalență	1% dintre femei	1-3% dintre femei	4% dintre bărbați și femei
Greutate	Profund scăzută	De regulă, normală	De regulă, obez
Menstruație	Absentă	De regulă, normală	De regulă, normală
Mâncat compulsiv	25-50%	Necesar pentru diagnosticare	Necesar pentru diagnosticare
Mortalitate	Aproximativ 5% pe deceniu	Scăzută	Scăzută
Constatările fizice și de laborator[a]			
Piele/extremități	Lanugo Acrocianoză Edem	Calus/abraziuni pe partea exterioară a mâinii	
Cardiovascular	Bradicardie Hipotensiune		
Gastrointestinal	Hipertrofia glandei salivare Golire gastrică lentă Constipație Enzime hepatice crescute	Mărirea glandei salivare Eroziuni dentare	
Hematopoietic	Anemie normocromă, normocitară Leucopenie		
Fluide/electroliți	Uree și creatinină crescute Hipokaliemie Hipofosfatemie Hipomagneziemie	Hipokaliemie Hipocloremie Alcaloză	
Endocrin	Hipoglicemie Estrogen sau testosteron scăzut LH și FSH scăzut Tiroxină scăzută spre normală TSH normal Cortizol crescut		
Oase	Osteopenie		

[a] Pacienții cu anorexie nervoasă care își induc frecvent vărsături pot prezenta și manifestările fizice și de laborator caracteristice bulimiei nervoase.
[b] Pacienții obezi ce prezintă mâncat compulsiv au un risc crescut de apariție a complicațiilor obezității.
Abrevieri: FSH, hormonul de stimulare foliculară; LH, hormonul luteinizant; TSH, hormonul de stimulare tiroidiană.

părăsirea căminului pentru a merge la școală (**Tabelul 59-1**). Uneori, tulburarea poate debuta și la începutul pubertății, înainte de menarhă, dar rareori după vârsta de 40 ani. Deși prezintă o greutate corporală sub medie, pacienții care suferă de AN au o teamă irațională de a lua în greutate. De asemenea, sunt caracterizați de impresia unei imagini corporale distorsionate; cu toate că sunt emaciați, pacienții cu AN cred că o anumită parte sau întregul corp este prea gras. Scăderea în greutate este văzută de pacienți ca fiind un succes ce-i împlinește, în timp ce creșterea în greutate este percepută ca un eșec personal. Pacienții cu AN se plâng extrem de rar de senzația de foame sau oboseală și fac frecvent exerciții fizice excesive. În ciuda negării senzației de foame, 25-50% dintre pacienții cu AN prezintă mâncat compulsiv. Pacienții tind să devină retrași social și se dedică studiului sau profesiei, dietei și exercițiilor fizice. Pe măsură ce scăderea în greutate progresează, gânduri referitoare la alimente le domină viața mentală și dezvoltă reguli idiosincrazice în relație cu

Scanned with OKEN Scanner

modul de a mânca. Pacienții cu AN pot colecționa obsesiv cărți de bucate și rețete, și sunt atrași de slujbe legate de industria alimentară.

Trăsături fizice

Pacienții cu AN prezintă de obicei puține acuze fizice, însă pot acuza intoleranță la temperaturi scăzute. Motilitatea gastrointestinală este diminuată, astfel ducând la golire gastrică redusă și constipație. O parte dintre femeile care dezvoltă AN după menarhă susține că menstruația a încetat înainte de scăderea semnificativă în greutate. Greutatea și înălțimea ar trebui măsurate pentru a se calcula indicele de masă corporală (IMC, kg/m^2). Examinarea semnelor vitale poate releva bradicardie, hipotensiune arterială și o ușoară hipotermie. Uneori, poate să apară creșterea părului ca un puf mătăsos (lanugo), dar și alopecia. Mărirea glandelor salivare, care este asociată cu înfometarea, dar și cu mâncatul compulsiv și stările de vomă, duce la un aspect împlinit al feței în contrast cu pierderile generale marcate. Acrocianoza degetelor este frecventă, și edemul periferic poate fi observat în absența hipoalbuminemiei, în special când pacientul începe să ia în greutate. Consumul unor cantități mari de legume ce conțin vitamina A poate cauza o nuanță gălbuie a pielii (*hipercarotenemie*), care se observă în special la nivelul palmelor.

Anomalii de laborator

O anemie moderată normocromă și normocitară este frecventă, ca și leucopenia ușoară spre moderată, cu o reducere disproporționată a polimorfonuclearelor. Deshidratarea poate duce la niveluri ușor crescute ale ureei și ale creatininei din sânge. Nivelurile serice ale transaminazelor pot crește, în special în stadiile incipiente ale procesului de rehrănire. Nivelul proteinelor serice este de obicei normal. Glicemia este de obicei scăzută, iar colesterolul seric poate fi moderat ridicat. Hipocalemia, de obicei însoțită de alcaloză, sugerează autoinducerea vărsăturilor sau folosirea de diuretice. Hiponatremia este destul de frecventă și poate fi rezultatul aportului excesiv de fluide și tulburări ale secreției hormonului antidiuretic. Hipofosfatemia și hipomagneziemia pot fi prezente în cazuri severe de AN, în special ca parte a procesului de rehrănire.

Tulburări endocrine

Reglarea aproape oricărui sistem endocrin este alterată în AN, dar cele mai mari schimbări apar în sistemul reproducător. Amenoreea are originea în hipotalamus și reflectă producția diminuată a hormonului de eliberare a gondotropinei (GnRH). Deficiența de gonadotropină rezultată cauzează un nivel scăzut de estrogen plasmatic la femei și testosteron la bărbați. Pulsul generator hipotalamic GnHR este extrem de sensibil, în special la femei, la greutate, stres, efort, toate acestea putând contribui la *amenoree hipotalamică* în AN.

Nivelul leptinei serice este extrem de redus în AN, ca rezultat al subnutriției și al masei de țesut adipos scăzută, fiind principalul factor responsabil pentru tulburările la nivelul axei hipotalamo-hipofizo-gonadale și un important mediator al altor anomalii neuroendocrine caracteristice AN (Cap. 57).

Cortizolul seric și nivelurile cortizolului în urina pe 24 de ore sunt în mod obișnuit ridicate, dar fără semnele clinice caracteristice de exces de cortizol. Testele funcționale tiroidiene se aseamănă cu pattern-urile observate la sindromul eutiroidian. Nivelurile tiroxinei (T_4) și ale T4 liberă sunt de obicei scăzute spre normale, nivelul triiodotironinei (T_3) este scăzut, iar al T_3 inversate (rT3) crescut. Nivelul hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) este normal sau doar parțial supresat. Nivelul hormonului de creștere este ridicat, dar factorul de creștere I asemănător insulinei (IGF-I), care este secretat în principal de ficat, este redus, ca și în alte afecțiuni cauzate de înfometare. Densitatea osoasă diminuată este de obicei observată în AN și reflectă efectele multiple ale deficiențelor nutriționale, ale steroizilor gonadali reduși, ale cortizolului crescut și ale IGF-I diminuat. Gradul de reducere a densității osoase este proporțional cu durata bolii și pacienții au risc crescut de a dezvolta fracturi simptomatice. Apariția AN în adolescență poate duce la încetarea prematură a creșterii oaselor și la eșecul de a atinge o înălțime normală ca adult.

Tulburări cardiace

Debitul cardiac este redus și insuficiența cardiacă congestivă apare rar pe parcursul rehrănirii rapide. Electrocardiograma arată de obicei bradicardie sinusală, QRS cu voltaj redus și anomalii nespecifice ale ST-T. Unii pacienți dezvoltă un QT_c prelungit, care poate predispune la aritmii grave, în special când sunt prezente tulburări electrolitice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticarea AN se bazează pe prezența atributelor comportamentelor psihologice și fizice caracteristice (Tabelul 59-2). Criterii de diagnosticare acceptate la scală largă sunt furnizate de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) al Asociației Psihiatrilor Americani. Aceste criterii includ menținerea unei greutăți mai mici decât cea normală minimă în raport cu vârsta și înălțimea. Greutatea corporală care reprezintă mai puțin de 85% din cea așteptată, echivalentă cu un IMC de 18,5 kg/m^2, este considerată ca îndeplinind criteriul, dar un pacient care cântărește mai mult și totuși îndeplinește celelalte criterii de diagnostic poate primi diagnosticul de AN. Criteriile curente de diagnostic cer ca femeile cu AN să nu aibă ciclu menstrual spontan, însă pacientele care prezintă alte caracteristici de AN, dar raportează ciclu menstrual, probabil că au același diagnostic.

Diagnosticul de AN poate fi pus sigur unui pacient cu un istoric de scădere în greutate prin dietă restrictivă și exerciții

TABEL 59-2

ELEMENTE DE DIAGNOSTIC PENTRU ANOREXIA NERVOASĂ

Refuzul de a menține greutatea corporală la sau peste nivelul minim normal pentru vârstă și înălțime. (Aceasta include și eșecul de câștig în greutate așteptat pe o perioadă de creștere, ceea ce duce la o greutate corporală anormal de scăzută.)
Teama intensă de a lua în greutate sau de a deveni gras.
Imagine corporală distorsionată (de exemplu, percepția unei greutăți corporale mai ridicate, în ciuda greutății reale scăzute, sau minimalizarea gravității unei greutăți corporale scăzute).
Amenoree. (Acest criteriu este îndeplinit doar dacă ciclul menstrual apare în urma utilizării de hormoni – de exemplu, administrarea de estrogen)

excesive însoțite de refuzul marcat de a crește în greutate. Pacienții cu AN neagă adesea faptul că ar avea o problemă gravă și ajung în atenția medicilor datorită îngrijorării prietenilor sau a familiei. În special în prezentări atipice, trebuie luate în considerare alte cauze ale pierderii semnificative în greutate ale persoanelor sănătoase, inclusiv boala inflamatorie intestinală, ocluzia pilorică, diabetul zaharat, tumorile SNC sau neoplasmul (Cap. 10).

PROGNOSTIC

Evoluția și consecințele AN sunt destul de variabile. Dintre pacienți, 25–50% se recuperează complet în final, cu puține efecte psihologice și fizice ulterioare. Totuși, mulți pacienți au dificultăți în menținerea greutății corporale, depresie, tulburări alimentare, inclusiv BN. Dezvoltarea unei tulburări precum obezitatea este rar întâlnită în AN. Mortalitatea pe termen lung în AN este printre cele mai înalte, asociată cu oricare altă tulburare psihiatrică. Aproximativ 5% dintre pacienți mor într-o perioadă de 10 ani de urmărire, în cea mai mare parte din cauza efectelor fizice ale înfometării cronice sau prin suicid.

Practic, toate anomaliile fiziologice asociate cu AN sunt observate în alte forme de privare de hrană și se îmbunătățesc marcant sau dispar odată cu creșterea în greutate. O excepție îngrijorătoare o reprezintă reducerea masei osoase, care este posibil să nu se recuperze complet, în special dacă AN apare în adolescență, când masa osoasă maximă este obținută în mod normal.

TRATAMENT ANOREXIA NERVOASĂ

Din cauza efectelor profunde fiziologice și psihologice ale privării de hrană, există un consens larg care postulează că principalul obiectiv în tratarea AN este acela de a restabili greutatea la cel puțin 90% din greutatea prezisă. Din nefericire, întrucât majoritatea pacienților opun rezistență în atingerea acestui obiectiv, managementul AN este deseori însoțit de frustrare din partea pacientului, a familiei și a medicului. În general, pacienții exagerează cantitatea de hrană consumată și își minimalizează simptomele. Unii pacienți apelează la mijloace auxiliare pentru a face greutatea corporală să pară mai ridicată, de exemplu prin consumarea de cantități mari de apă înainte de a fi cântăriți. În încercarea de a încuraja pacientul să se implice în tratament, poate fi util să i se explice acestuia îngrijorările cu privire la starea sa fizică (de exemplu, despre osteoporoză, slăbiciune sau fertilitate) și să i se pună la dispoziție materiale educaționale cu privire la importanța normalizării statusului nutrițional în vederea soluționării acelor griji. Medicul trebuie să asigure pacientul că luarea în greutate nu va scăpa de sub control, dar să accentueze în același timp faptul că revenirea la o greutate normală este din punct de vedere medical și psihologic imperativă.

Intensitatea tratamentului inițial, inclusiv necesitatea spitalizării, este determinată de greutatea curentă a pacientului, rapiditatea scăderii în greutate și severitatea complicațiilor psihologice și medicale (Fig. 59-1). Spitalizarea trebuie luată neapărat în considerare în cazul

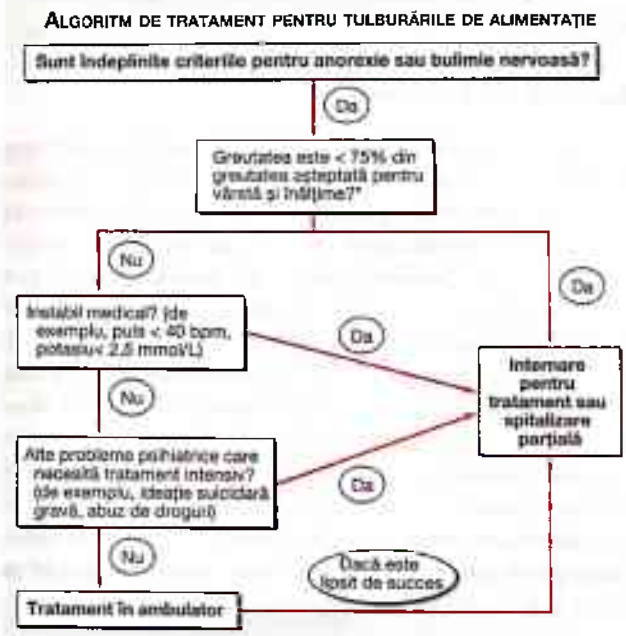


FIGURA 59-1

Algoritm pentru deciziile terapeutice de bază la pacienții cu anorexie nervoasă sau bulimie nervoasă. Pe baza recomandărilor Asociației Americane de Psihiatrie pentru tratamentul pacienților cu tulburări alimentare. *Deși managementul în ambulator poate fi luat în considerare pentru pacienții cu anorexie nervoasă care au mai mult de 75% din greutatea prevăzută, ar trebui să existe un prag scăzut pentru utilizarea intervențiilor mai intensive dacă scăderea în greutate a fost rapidă sau dacă greutatea curentă este mai mică decât 80% din cea prevăzută.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

pacienților care au o greutate mai mică de 75% decât cea prevăzută pentru vârstă și înălțime, chiar dacă rezultatele analizelor de rutină sunt în limite normale. Problemele medicale acute, precum dezechilibrul sever de electroliți, ar trebui identificate și tratate. Redresarea nutrițională poate fi aproape întotdeauna obținută prin nutriție pe cale orală, metodele parenterale fiind rareori necesare. Pentru pacienții care prezintă o greutate extrem de scăzută, numărul suficient de calorii (aproximativ 1 200-1 800 kcal/zi) ar trebui să fie administrat în porții divizate sau suplimente lichide pentru a menține greutatea și a permite stabilizarea fiziologică. Numărul de calorii poate fi crescut gradual pentru a atinge o creștere în greutate de 1-2 kg pe săptămână, de obicei presupunând un aport de 3 000-4 000 kcal/zi. Mesele trebuie supravegheate, în mod ideal de personal care este ferm în ceea ce privește necesitatea nutriției, empatic cu privire la obstacolele implicate și care să asigure pacientul că se va vindeca. Pacienții prezintă dificultăți psihologice crescute în raport cu necesitatea consumului unui aport caloric mai mare, de aceea asistența unui psihiatru sau a unui psiholog cu experiență în domeniu este de obicei necesară.

Pacienții mai puțin afectați pot fi tratați într-un regim parțial de spitalizare în care monitorizarea psihiatrică și medicală este disponibilă și mesele pot fi supravegheate în fiecare zi. Tratamentul în ambulator se aplică pacienților care sunt afectați moderat. Greutatea trebuie monitorizată la intervale frecvente și se stabilesc obiective explicite cu privire la creșterea în greutate, cu înțelegerea faptului că un tratament mai intensiv va fi necesar dacă nivelul inițial al acestuia nu este de ajuns. Pentru pacienții mai tineri, implicarea activă a familiei în tratament este crucială, indiferent de locul în care acesta se desfășoară. Intervențiile în ambulator care ajută părinții să își hrănească din nou copilul au avut destul de mult succes în recăpătarea greutății.

Tratamentul psihiatric se centrează în principal pe două direcții. În primul rând, pacienții au nevoie de multă susținere emoțională în perioada creșterii în greutate. De cele mai multe ori, rațional sunt de acord cu creșterea în greutate, dar rezistă viguros creșterii consumului caloric și de cele mai multe ori aruncă pe furiș hrana oferită. În al doilea rând, pacienții trebuie să învețe să își bazeze stima de sine nu pe obținerea unei greutăți neadecvat de mici, ci pe dezvoltarea de relații personale satisfăcătoare și pe îndeplinirea obiectivelor academice și ocupaționale. Cu toate că, de multe ori, acest lucru este posibil, unii pacienți dezvoltă alte simptome emoționale și comportamentale grave, precum depresia, automutilarea, comportament obsesiv compulsiv și ideație suicidală. Aceste simptome pot fi tratate prin intervenții terapeutice adiționale, precum psihoterapia, medicația sau spitalizarea.

În timpul realimentării apar ocazional complicații medicale. În special în stadiile incipiente de tratament, pacienții malnutriți pot dezvolta un „sindrom de realimentare", caracterizat prin hipofosfatemie, hipomagneziemie și instabilitate cardiovasculară. Dilatarea gastrică acută poate apărea când procesul de realimentare se face rapid. Ca și în alte forme de malnutriție, pot apărea retenția de fluide și edemul periferic, dar, în general, nu necesită tratament specific în absența unei disfuncții cardiace, renale sau hepatice. Creșteri moderate și tranzitorii ale nivelurilor enzimelor hepatice din ser au loc ocazional. Se pot administra multivitamine și trebuie asigurat un aport adecvat de vitamina D (400 U/zi) și calciu (1500 mg/zi).

Nu există o medicație psihotropă cu valoare stabilită în tratamentul AN, chiar dacă sunt dovezi preliminare care susțin că medicamentul atipic antipsihotic olanzapină poate ajuta pacienții prin creșterea ratei de îngrășare și reducerea gândurilor obsesive. Medicamentele care pot prelungi intervalul QT_c ar trebui evitate. Alterarea metabolismului cortizolului și al hormonului tiroidian nu necesită un tratament specific și se poate corecta prin câștigul în greutate. Se pare că tratamentul cu estrogen nu oferă niciun beneficiu în ceea ce privește densitatea osoasă la pacienții subponderali, iar beneficiul minor al tratamentului cu bifosfonați se pare că este depășit de riscurile potențiale ale acestora la femeile tinere.

BULIMIA NERVOASĂ

EPIDEMIOLOGIE

La femei, sindromul complet de BN apare cu o prevalență de 1-3% de-a lungul vieții. Variante ale acestei afecțiuni, precum tulburarea alimentară compulsivă ocazională sau vărsăturile autoinduse sunt mult mai frecvente și apar la 5-10% dintre femeile tinere. Frecvența BN în rândul bărbaților este mai scăzută cu o zecime decât la femei. Prevalența BN a crescut dramatic la începutul anilor 1970-1980, dar se poate să se fi nivelat sau să fi scăzut în anii din urmă.

ETIOLOGIE

Ca și în cazul AN, etiologia BN este multifactorială. Pacienții care dezvoltă BN au avut o prevalență mai mare decât cea așteptată a obezității în copilărie și obezitate parentală, sugerând că predispoziția spre obezitate poate crește vulnerabilitatea față de această tulburare de alimentație. Creșterea marcantă a numărului de cazuri de BN în țările nedezvoltate sugerează importanța factorilor culturali.

MANIFESTĂRI CLINICE

Pacientul tipic care se prezintă la medic pentru tratamentul BN este o femeie cu greutate normală, cu vârsta peste 20

TABEL 59-3

ELEMENTE DE DIAGNOSTIC PENTRU BULIMIA NERVOASĂ

Episoade recurente de alimentație compulsivă, caracterizate de consumul de cantități mari de alimente într-o perioadă scurtă de timp și sentimental unui control scăzut asupra propriului comportament alimentar.
Comportament recurent neadecvat pentru a compesa alimentația compulsivă, precum și vărsăturile autoinduse.
Manifestarea episoadelor de alimentație compulsive și a comportamentului compensator inadecvat de cel puțin două ori pe săptămână, în medie, pentru trei luni.
Preocupare excesivă pentru forma corpului și greutate.

Notă: Dacă sunt îndeplinite simultan criteriile de diagnostic pentru anorexia nervoasă, se dă numai diagnosticul de anorexie nervoasă.

de ani, care susține ca a avut episoade alimentare compulsive și autoinducerea vărsăturilor de 5-10 ori pe săptămână pe parcursul a 5-10 ani (Tabelul 59-3). Tulburarea debutează de obicei în adolescența târzie sau maturitatea timpurie în timpul sau după o dietă, de obicei în asociere cu stări depresive. Restricțiile calorice impuse voluntar duc la stări acute de foame și mâncat compulsiv. În încercarea de a evita creșterea în greutate, pacientul își autoinduce vărsături, ia laxative sau diuretice sau se implică în alte forme de comportament compensator.

În timpul episoadelor de consum compulsiv de alimente, pacienții cu BN tind să consume cantități mari de alimente dulci cu conținut ridicat de grăsimi, precum deserturile. Cele mai frecvente comportamente compensatorii sunt autoinducerea vărsăturilor și abuzul de laxative, dar a fost descrisă o largă varietate de tehnici, inclusiv omiterea injecțiilor cu insulină de către persoanele cu diabet zaharat de tip 1. Inițial, pacienții pot avea un sentiment de satisfacție, întrucât mâncarea poate fi consumată fără o creștere în greutate aferentă. Totuși, pe măsură ce tulburarea avansează, pacienții au un control scăzut asupra alimentației excesive. Mâncatul compulsiv crește în cantitate și frecvență și este provocat de o serie de stimuli, precum depresia trecătoare, anxietatea sau sentimentul că o cantitate prea mare de hrană a fost consumată în decursul unei mese normale. Între episoadele de alimentație compulsivă, pacienții își restricționează aportul caloric, ceea ce sporește starea de foame și pregătește terenul pentru următorul episod. În mod obișnuit, pacienții cu BN se simt jenați de propriul comportament și încearcă să țină tulburarea secretă față de familie și prieteni. Ca și pacienții cu AN, cei cu BN pun mare accent pe greutate și imagine, ca o bază a propriei stime de sine. Mulți dintre pacienții cu BN prezintă simptome moderate de depresie. Unii au tulburări grave de comportament și dispoziție, de exemplu tentative de sinucidere, promiscuitate sexuală și abuz de droguri și alcool. Cu toate că vărsăturile pot fi inițial declanșate de stimulare manuală a reflexului faringian, mulți dintre pacienții cu BN dezvoltă abilitatea de a induce voma când vor. Rareori, pacienții apelează la sirop de ipeca. Laxativele și diureticele sunt deseori administrate în cantități impresionante, de exemplu 30 sau 60 de pastile laxative o singură dată. Pierderea rezultată a fluidului produce deshidratare și o senzație de golire, dar are un impact mic asupra echilibrului caloric.

Anomaliile fizice asociate cu BN rezultă în primul rând din comportamentul de autoinducere a vărsăturilor. Se poate observa hipertrofia nedureroasă, bilaterală a glandelor salivare. O cicatrice sau o hipertrofie cutanată pe fața posterioară a mâinii poate fi consecința traumei repetate cauzată de dinți la pacienții care stimulează manual reflexul faringian. Vărsăturile recurente și expunerea suprafețelor linguale ale dinților la acidul gastric conduc la pierderea smaltului dinților și în final la ciobirea și erodarea incisivilor. Anomaliile de laborator sunt surprinzător de rare, dar hipocalcemia, hipocloremia, hiponatremia sunt rareori observabile. Vărsăturile repetate pot duce la alcaloză, în timp ce abuzul repetat de laxative poate produce o acidoză metabolică moderată. Amilaza serică poate fi ușor ridicată din cauza creșterii izoenzimei salivare.

Rareori, BN determină complicații fizice grave. Oligomenoreea și amenoreea sunt mai frecvente decât la femeile care nu suferă de tulburări alimentare. Uneori, pot apărea aritmii secundare tulburărilor electrolitice. Ruptura esofagului sau a stomacului constituie evenimente ce pun în pericol viața pacientului. Unii pacienți care abuzează cronic de laxative sau diuretice dezvoltă edem periferic trecător atunci când acest comportament încetează, probabil din cauza nivelurilor ridicate de aldosterone secundare depleției persistente de lichide și electroliți.

DIAGNOSTIC

Elementele esențiale pentru diagnosticul BN sunt episoade repetate de alimentație compulsivă urmate de comportamente neadecvate centrate pe evitarea creșterii în greutate (Tabelul 59-3). Diagnosticul BN necesită o anamneză sinceră, detaliind episoadele frecvente de alimentație compulsivă, urmate de utilizarea voită a mecanismelor neadecvate în vederea evitării creșterii în greutate. Majoritatea pacienților cu BN care se prezintă pentru tratament sunt tulburați de incapacitatea lor de a-și controla comportamentul alimentar și sunt capabili să ofere aceste detalii dacă sunt interogați într-un mediu suportiv și fără a fi judecați.

PROGNOSTIC

Pronosticul BN este mult mai favorabil decât cel al AN. Mortalitatea este scăzută și aproximativ 50% dintre pacienți se bucură de recuperare completă în decursul a 10 ani. Aproximativ 25% dintre pacienți prezintă simptome persistente mai mulți ani. Puțini pacienți progresează de la BN la AN.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENT **BULIMIA NERVOASĂ**

BN poate fi de obicei tratată ambulator (Fig. 59-1). Terapia cognitiv-comportamentală (CBT) reprezintă un tratament psihologic de scurtă durată (4-6 luni) care se centrează pe îngrijorarea intensă în privința imaginii și a greutății, pe dietele persistente, alimentația compulsivă și autoinducerea vărsăturilor ce caracterizează această tulburare. Pacienții sunt îndrumați să monitorizeze circumstanțele, gândurile și emoțiile asociate cu episoadele de alimentație compulsivă/vărsături, să mănânce regulat și să-și schimbe convingerile legate de greutate și stima de sine. CBT produce remisia simptomelor la 25-50% dintre pacienți.

Numeroase studii dublu orb, placebo-controlate au demonstrat faptul că antidepresivele sunt utile în tratarea BN, dar sunt mai puțin eficiente decât CBT. Deși eficacitatea tuturor claselor chimice de antidepresive a fost categoric stabilită, doar fluoxetina (Prozac), un inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei, a fost aprobat pentru tratamentul BN de FDA (Food and Drug Administration, SUA). Antidepresivele sunt folositoare chiar și pentru pacienții cu BN, dar fără depresie; doza recomandată de fluoxetină pentru BN (60 mg/zi) este mai mare decât cea folosită uzual pentru a trata depresia. Aceste observații sugerează faptul că diferite mecanisme pot susține utilitatea acestor medicamente în BN și depresie.

Unii pacienți nu răspund la terapia cognitiv-comportamentală, la medicația antidepresivă sau la combinația acestora. Forme mai intensive de tratament, inclusiv spitalizarea, pot fi necesare.

TULBURAREA ALIMENTARĂ COMPULSIVĂ

Tulburarea alimentară compulsivă (BED) se caracterizează prin episoade frecvente de aport alimentar excesiv însoțite de un sentiment de pierdere a controlului. Spre deosebire de cei cu BN, pacienții care suferă de BED nu au comportament compensator adecvat pentru alimentația compulsivă. Mai mult, BED este de obicei asociat cu obezitatea (Tabelul 59-1). BED apare mai frecvent decât AN și BN atât în cșantioanele clinice, cât și în cele ale populației obișnuite, bărbații reprezentând o fracțiune mai mare a indivizilor afectați. În comparație cu persoanele obeze fără BED, cei care suferă de BED prezintă rate mai înalte de anxietate, depresie și utilizarea serviciilor de sănătate. O gamă de tratamente psihologice, precum CBT și terapia interpersonală (IPT), și medicamentoase, incluzând antidepresivele și agenții de scădere a greutății, par utile în reducerea alimentației compulsive. Surprinzător este faptul că încetarea alimentației compulsive nu este neapărat urmată de o scădere în greutate.

CONSIDERAȚII GLOBALE

Tulburările de alimentație sunt mai frecvente în culturile în care hrana este disponibilă și silueta suplă este idealizată. Cu toate acestea, tulburări de alimentație au fost raportate în toată lumea, inclusiv în Asia și Africa. Variația culturală poate contribui la diferitele prezentări ale simptomelor tulburărilor alimentare. De exemplu, în unele grupuri culturale, analiza rațională a refuzului hranei la persoanele cu greutate sub medie, care prezintă multe simptome ale AN, nu include neapărat criteriul din DSM IV: „teamă intensă de a lua în greutate sau de a fi supraponderal".

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL 60

SINDROMUL METABOLIC

Robert H. Eckel

Sindromul metabolic (sindromul X, sindromul rezistenței la insulină) reprezintă o constelație de anomalii metabolice care predispun la un risc crescut de boală cardiovasculară și diabet zaharat. Criteriile care definesc sindromul metabolic au evoluat de la definiția originală, stabilită de Organizația Mondială a Sănătății în 1998, fapt ce reflectă creșterea dovezilor clinice și a analizei făcute în cadrul conferințelor și de către organizațiile profesionale. Principalele caracteristici ale sindromului metabolic sunt obezitatea abdominală, hipertrigliceridemia, un nivel scăzut al HDL-colesterolului (lipoproteine cu densitate mare), hiperglicemia și hipertensiunea arterială (**Tabelul 60-1**).

EPIDEMIOLOGIE

Prevalența sindromului metabolic variază în lume, reflectând pe de o parte vârsta și etnicitatea populațiilor studiate și, pe de altă parte, criteriile diagnostice aplicate. În general, prevalența sindromului metabolic crește cu vârsta. Cea mai înaltă prevalență din lume este întâlnită la populația de americani nativi, aproximativ 60% dintre femeile de 45-49 de ani și 45% dintre bărbații de 45-49 de ani întrunind criteriile sindromului metabolic ale National Cholesterol Education Program (NCEP) și Adult Treatment Panel III (ATPIII). În Statele Unite, sindromul

TABEL 60-1

CRITERIILE NCEP:ATPIII 2001 ȘI IDF PENTRU SINDROMUL METABOLIC

NCEP:ATPIII 2001	CRITERII IDR PENTRU ADIPOZITATEA CENTRALĂ[a]		
Trei sau mai multe dintre următoarele:	**Circumferința taliei**		
Obezitate centrală: circumferința taliei > 102 cm (B), > 88 cm (F)	**BĂRBAȚI**	**FEMEI**	**ETNIE**
Hipertrigliceridemie: trigliceride ≥ 150 mg/dL sau medicație specifică	≥94 cm	≥80 cm	Europa, Africa Subsahariană, Orient și Orientul Mijlociu
HDL-colesterol scăzut: < 40 mg/dL și, respectiv, < 50 mg/dL, sau medicație specifică	≥90 cm	≥80 cm	Asia de Sud, China, America Centrală și de Sud
Hipertensiune arterială: presiunea arterială sistolică ≥ 130 mmHg sau diastolică ≥ 85 mmH, sau medicație specifică	≥85 cm	≥90 cm	Japonia
Glicemia à jeun ≥ 100 mg/dL sau medicație specifică, sau diagnostic anterior de diabet zaharat tip 2	**Două sau mai multe dintre următoarele:**		
	Trigliceride à jeun: ≥ 150 mg/dL sau medicație specifică		
	HDL-colesterol: < 40 mg/dL și, respectiv, < 50 mg/dL sau medicație specifică		
	Presiunea arterială sistolică ≥ 130 mmHg sau diastolică ≥ 85 mmHg, sau medicație specifică		
	Glicemia à jeun: ≥ 100 mg/dL sau medicație specifică, sau diagnostic anterior de diabet zaharat tip 2		

[a] În această analiză s-au folosit următoarele praguri pentru circumferința taliei: bărbați albi ≥ 94 cm; bărbați afro-americani ≥ 94 cm; bărbați americani de origine mexicană ≥ 90 cm; femei albe ≥ 80 cm; femei afro-americane ≥ 80 cm; femei americane de origine mexicană ≥ 80 cm. Pentru participanții încadrați în grupa „altă rasă, inclusiv multirasială", pragurile circumferinței au fost cele folosite pentru europeni și uneori au fost folosite cele pentru sud-asiatici. Pentru categoria „alți hispanici", au fost folosite pragurile pentru sud- și centroamericani.

Abrevieri: HDL, lipoproteine cu densitate înaltă, IDF, International Diabetes Foundation, NCEP:ATPIII, National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III.

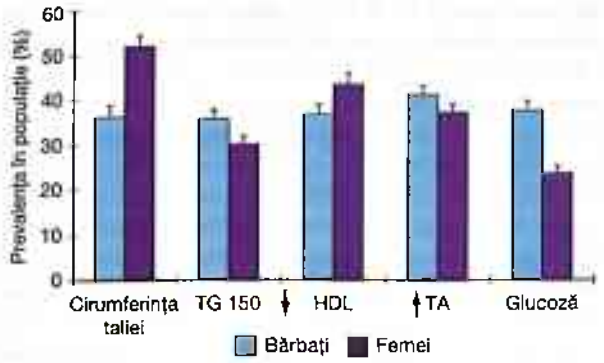


FIGURA 60-1
Prevalența caracteristicilor sindromului metabolic, preluată din NHANES III. TA, tensiunea arterială; HDL, lipoproteine cu densitate înaltă; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; TG, trigliceride. Prevalența nivelului crescut de glicemie include pacienții diagnosticați cu diabet zaharat. (Creat cu date preluate din E. S. Ford și colab.: *Diabetes Care* 27:2444, 2004.)

metabolic este mai rar la bărbații afro-americani și mai frecvent la femeile americane de origine mexicană. Pe baza datelor furnizate de National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000, prevalența sindromului metabolic, ajustată în funcție de vârstă la adulții care nu suferă de diabet zaharat, în Statele Unite este de 28% pentru bărbați și 30% pentru femei. În Franța, un studiu la care au participat persoane cu vârsta între 30 și 60 de ani a arătat o prevalență < 10% pentru fiecare sex, deși 17,5% dintre oamenii cu vârstă cuprinsă între 60 și 64 de ani sunt afectați. Industrializarea globală se asociază cu rate crescute de obezitate, acest lucru anticipând o creștere dramatică a prevalenței sindromului metabolic, mai ales odată cu îmbătrânirea populației. Mai mult decât atât, prevalența în creștere și severitatea obezității întâlnite la copii reprezintă caracteristicile inițiale ale sindromului metabolic la populația tânără.

Frecvența distribuției celor cinci componente ale sindromului la populația Statelor Unite (NHANES III) este rezumată în **Fig. 60-1**. Creșterea circumferinței taliei predomină la femei, în timp ce la bărbați sunt mai frecvente hipertensiunea arterială și trigliceridemia à jeun > 150 mg/dL.

FACTORI DE RISC

Obezitatea/supraponderalitatea

Deși prima descriere a sindromului metabolic s-a făcut la începutul secolului al XX-lea, epidemia globală de supraponderalitate/obezitate a fost pionul central al recunoașterii precoce a sindromului. Adipozitatea centrală este trăsătura esențială a sindromului, reflectând faptul că prevalența este dependentă de relația dintre circumferința taliei și creșterea adipozității. Totuși, în pofida importanței obezității, pacienții normoponderali pot fi de asemenea rezistenți la insulină și pot prezenta sindromul.

Stilul de viață sedentar

Inactivitatea fizică este un predictor pentru evenimente cardiovasculare și se corelează cu rata mortalității. Multe dintre caracteristicile sindromului metabolic se asociază cu un stil de viață sedentar, inclusiv creșterea țesutului adipos (predominant central), reducerea HDL-colesterolului și o tendință de creștere a trigliceridelor, tensiune arterială crescută și hiperglicemie la cei susceptibili genetic. În comparație cu persoanele care privesc la televizor sau lucrează la calculator mai puțin de o oră pe zi, cele care se supun acestui comportament mai mult de 4 ore pe zi au un risc dublu de a suferi de sindrom metabolic.

Îmbătrânirea

Sindromul metabolic afectează 44% dintre americanii cu vârsta peste 50 de ani. Procentul este mai mare la femeile de peste 50 de ani decât la bărbații din aceeași categorie de vârstă. Dependența de vârstă a prevalenței sindromului metabolic este evidentă pe tot globul.

Diabetul zaharat

DZ este inclus în definiția sindromului metabolic atât a NCEP, cât și a International Diabetes Foundation (IDF). Se estimează că majoritatea (aproximativ 75%) pacienților care suferă de diabet zaharat tip 2 sau de intoleranță la glucoză (IGT) prezintă, de asemenea, și sindrom metabolic. Prezența sindromului metabolic la aceste persoane se corelează cu o prevalență crescută a bolilor cardiovasculare, prin comparație cu pacienții care suferă de DZ tip 2 sau IGT neasociate cu sindrom metabolic.

Boala coronariană

Prevalența aproximativă a sindromului metabolic la pacienții cu boală coronariană este de 50%, cu o prevalență de 37% la pacienții cu boală coronariană prematură (cu debut ≤ 45 de ani), în mod particular la femei. În condițiile unui tratament adecvat și ale schimbărilor stilului de viață (de exemplu, nutriție, activitate fizică, scăderea în greutate și, în unele cazuri, agenți farmacologici), prevalența sindromului poate fi redusă.

Lipodistrofia

Tulburările lipodistrofice sunt asociate, în general, cu sindromul metabolic. Atât lipodistrofiile genetice (de exemplu, lipodistrofia congenitală Berardinelli-Seip, lipodistrofia familială parțială Dunnigan), cât și cele dobândite (de exemplu, lipodistrofia din infecția cu HIV la pacienții tratați cu medicamente antiretrovirale înalt active) pot conduce la rezistență la insulină și alte componente ale sindromului metabolic.

Scanned with OKEN Scanner

ETIOLOGIE

Rezistența la insulină

Cea mai acceptată caracteristică pentru a descrie fiziopatologia sindromului metabolic este rezistența la insulină, cauzată de un defect incomplet cunoscut al acțiunii insulinei. Debutul rezistenței la insulină este prevestit de hiperinsulinemia postprandială, urmată de hiperinsulinemia în perioada de post alimentar și, într-un final, de hiperglicemie.

Un factor major care contribuie precoce la dezvoltarea rezistenței la insulină este surplusul de acizi grași circulanți (**Fig. 60-2**). Acizii grași nelegați de albumina din plasmă (FFA) sunt derivați predominant din depozitele de trigliceride ale țesutului adipos și eliberați de enzimele lipolitice numite lipaze. Acizii grași rezultă, de asemenea, din lipoliza lipoproteinelor bogate în trigliceride din țesuturi cu ajutorul lipoprotein-lipazei (LPL). Insulina mediază atât antilipoliza, cât și stimularea LPL în țesutul adipos. În altă ordine de idei, inhibarea lipolizei în țesutul adipos este cea mai sensibilă cale a acțiunii insulinei. Astfel, atunci când se dezvoltă rezistența la insulină, lipoliza crescută produce mai mulți acizi grași, ceea ce scade mai departe efectul antilipolitic al insulinei. Acizii grași în exces cresc disponibilitatea substratului și creează rezistență la insulină prin modificarea semnalizării în aval. Acizii grași deteriorează asimilarea mediată de insulină a glucozei și se acumulează sub forma triglicteridelor în mușchiul scheletic și cardiac, în timp ce producția crescută de glucoză și acumularea de trigliceride sunt întâlnite în ficat.

Ipoteza stresului oxidativ furnizează o teorie unificată atât pentru îmbătrânire, cât și pentru predispoziția către sindromul metabolic. În studiile efectuate pe subiecți insulino-rezistenți cu DZ tip 2 și obezitate, pe copiii pacienților cu DZ tip 2 și pe bătrâni, s-a putut identifica un defect al fosforilării oxidative mitocondriale care duce la acumularea

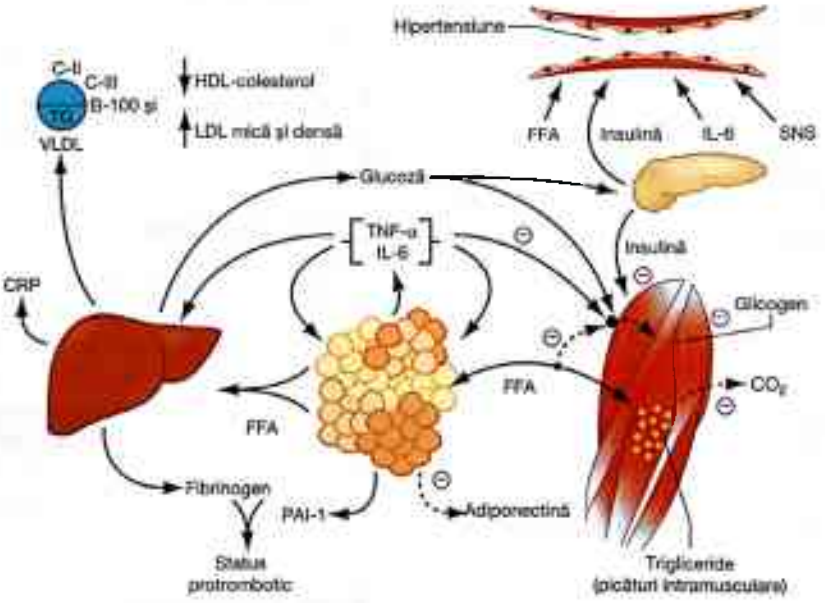


FIGURA 60-2

Fiziopatologia sindromului metabolic. Acizii grași liberi (FFA) sunt eliberați în exces dintr-o masă extinsă de țesut adipos. În ficat, FFA determină producerea în exces de glucoză și trigliceride și secreția de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL). Anomaliile asociate ale lipidelor/lipoproteinelor includ reducerea lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-colesterol) și o creștere a densității lipoproteinelor cu densitate mică (LDL-colesterol). De asemenea, FFA reduc sensibilitatea insulinei în mușchi prin inhibarea absorbției, mediate de insulină, a glucozei. Defectele asociate acestei patologii includ reducerea scindării glucozei în glicogen și o creștere a acumulării de lipide în trigliceride (TG). Creșterea glucozei circulante, și în anumite cazuri a acizilor grași liberi, stimulează secreția de insulină a pancreasului, determinând hiperinsulinemie. Hiperinsulinemia poate stimula creșterea reabsorbției de sodiu și a activității sistemului nervos simpatic (SNS) și contribuie la hipertensiune, la fel ca nivelul crescut de acizi grași circulanți. Statusul proinflamator este superpozabil și în același timp contribuie la rezistența la insulină produsă de excesul de acizi grași liberi. Secreția crescută de interleukină 6 (IL-6) și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-α) produsă de adipocite și macrofage derivate din monocite are ca rezultat creșterea rezistenței la insulină și lipoliza triglicteridelor din țesutul adipos către acizii grași liberi. IL-6 și alte citokine stimulează, de asemenea, producția hepatică de glucoză, VLDL și rezistența la insulină în mușchi. Citokinele și acizii grași liberi stimulează, de asemenea, și producția hepatică de fibrinogen și producția adipocitară de inhibitor 1 al activatorului plasminogenului (PAI-1), fapt ce are ca rezultat un status protrombotic. Nivelurile crescute de citokine circulante stimulează producția hepatică de proteină C reactivă (CRP). Producția scăzută de adiponectină, citokină antiinflamatorie și cu proprietăți ce cresc sensibilitatea la insulină, este, de asemenea, asociată cu sindromul metabolic. (După R. H. Eckel și colab.: *Lancet* 365:1415, 2005, cu permisiunea Elsevier).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

de trigliceride și a altor molecule asemănătoare în mușchi. Acumularea de lipide intramuscular este asociată cu rezistența la insulină.

Creșterea circumferinței taliei

Circumferința talici este o componentă importantă a criteriilor diagnostice cele mai recente și frecvent folosite în diagnosticarea sindromului metabolic. Totuși, măsurarea circumferinței taliei nu distinge fiabil între creșterea de țesut adipos subcutanat și grăsimea viscerală; pentru a se face această distincție, trebuie efectuat CT sau RMN. Odată cu creșterea țesutului adipos subcutanat, FFA derivați din țesutul adipos sunt direcționați către ficat. Prin contrast, creșterea în țesut adipos subcutanat abdominal lansează produșii lipolizei în circulația sistemică, evitându-se astfel efectele directe asupra metabolismului hepatic. Creșterile relative ale adipozității viscerale versus adipozitatea subcutanată cu creșterea circumferinței taliei la asiatici și indieni ar putea explica prevalența mai mare a sindromului la aceste populații, în comparație cu bărbații afro-americani la care predomină grăsimea subcutanată. Este, de asemenea, posibil ca grăsimea viscerală să fie un marker, dar nu sursa excesului postprandial de FFA în obezitate.

Dislipidemia

În general, fluxul de FFA către ficat este asociat cu o producție crescută de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL), bogate în trigliceride, conținând apoB. Efectul insulinei asupra acestui proces este foarte complex, dar *hipertrigliceridemia* este un marker excelent al rezistenței la insulină.

A doua mare tulburare lipoproteică în sindromul metabolic este *scăderea HDL-colesterolului*, consecința unor schimbări în metabolismul și în compoziția HDL. În prezența hipertrigliceridemiei, o scădere a conținutului de HDL-colesterol este rezultatul reducerii conținutului de ester colesteril din miezul lipoproteinei în combinație cu alterările mediate de proteine ale transferului de ester colesteril în trigliceride, făcând particula mai mică și mai densă. Aceste modificări ale compoziției lipoproteinei determină un clearance crescut din circulație al HDL. Relația dintre aceste schimbări ale HDL și rezistența la insulină este probabil indirectă, având loc în strânsă legătură cu schimbările metabolismului lipoproteinelor bogate în trigliceride.

Pe lângă HDL, și lipoproteinele cu densitate mică (LDL) suferă modifcări ale conținutului. În cazul unui nivel seric de trigliceride à jeun > 2,0 mM (aproximativ 180 mg/dL), există aproape în permanență o predominanță a LDL. Se pare că LDL este mai aterogen decât celelalte lipoproteine. Acestea ar putea fi toxice pentru endoteliu și sunt capabile să traverseze membrana bazală a endoteliului și să adere apoi la glicozaminoglicani. De asemenea, susceptibilitatea lor către oxidare este crescută și se leagă selectiv de receptorii „gunoier" (scavenger) de pe monocitele derivate din macrofage. Pacienții care prezintă un număr crescut de particule LDL și hipertrigliceridemie prezintă și o creștere a subfracțiilor VLDL1 și VLDL2. Aceste particule VLDL bogate în colesterol ar putea contribui la riscul crescut de aterogenitate la pacienții cu sindrom metabolic.

Intoleranța la glucoză

Defectele de acțiune ale insulinei conduc la afectarea supresiei producției de glucoză la nivelul ficatului și al rinichiului și la scăderea asimilării și a metabolismului glucozei în țesuturile sensibile la insulină (mușchi și țesut adipos). Relația dintre glicemia bazală modificată (IFG) sau toleranța la glucoză modificată (IGT) și rezistența la insulină este bine studiată la oameni, primate și rozătoare. Pentru a compensa defectele de acțiune ale insulinei, secreția și/sau clearance-ul insulinei trebuie să fie modificate pentru a susține euglicemia. În cele din urmă, acest mecanism compensator eșuează, de obicei din cauza defectelor de secreție ale insulinei, fapt ce are ca rezultat progresia de la IGF și/sau IGT către diabet zaharat.

Hipertensiunea arterială

Relația dintre rezistența la insulină și hipertensiune este foarte bine stabilită. În mod paradoxal, în condiții fiziologice normale, insulina este un vasodilatator cu efecte secundare asupra reabsorbției de sodiu la nivel renal. Totuși, atunci când rezistența la insulină se instalează, efectul vasodilatator al insulinei se pierde, dar efectul renal asupra reabsorbției de sodiu se păstrează. Reabsorbția de sodiu crește la pacienții de rasă caucaziană cu sindrom metabolic, dar nu și la cei de origine africană sau asiatică. Insulina crește, de asemenea, și activitatea sistemului nervos simpatic, un efect ce poate fi păstrat și la instalarea rezistenței la insulină. În cele din urmă, rezistența la insulină este caracterizată de deteriorarea pe o cale specifică a semnalizării fosfatidilinozitol-3 kinazei. În endoteliu, acest lucru poate fi cauza unui dezechilibru între producția de oxid nitric și secreția endotelinei-1, ceea ce determină scăderea fluxului sangvin. Deși aceste mecanisme pot fi stimulente, atunci când acțiunea insulinei este evaluată după post alimentar sau prin Homeostasis Model Assessment (HOMA) se dovedește că rezistența la insulină are o contribuție modestă la creșterea prevalenței hipertensiunii în sindromul metabolic.

Citokinele proinflamatorii

Creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii, inclusiv a interleukinei (IL)-1, IL-6, IL-18, a rezistinei, a factorului de necroză tumorală (TNF) alfa, a proteinei C reactive (CRP), reflectă supraproducția prin masa extinsă de țesut adipos (Fig. 60-2). Macrofagele derivate din țesutul adipos ar putea fi sursa primară de citokine proinflamatorii locale și din circulația sistemică. Rămâne nestabilit încă rolul exact al efectelor endocrine versus paracrine asupra rezistenței la insulină.

Adiponectina

Adiponectina este o citokină anti-inflamatorie produsă exclusiv de adipocite. Adiponectina crește sensibilitatea la insulină și inhibă mulți pași ai procesului inflamator. În ficat, adiponectina inhibă expresia enzimelor gluconeogenice și rata producției de glucoză. În mușchi, ea stimulează transportul de glucoză și oxidarea acizilor grași, parțial prin activarea adenozin-monofosfat-kinazei (AMP). Adiponectina este scăzută în sindromul metabolic. Contribuția relativă a deficienței de adiponectină versus supraabundența citokinelor proinflamatorii rămâne încă neclară.

CARACTERISTICI CLINICE

Semne și simptome

Sindromul metabolic este în mod tipic neasociat unei simptomatologii specifice. La examenul fizic obiectiv, circumferința taliei și tensiunea arterială pot fi mărite. Prezența unuia sau a ambelor semne ar trebui să alerteze clinicianul să caute anomalii biochimice care ar putea sugera diagnosticul de sindrom metabolic. Rareori, lipoatrofia sau acanthosis nigricans pot fi decelate la examenul clinic. Din cauza faptului că aceste semne obiective sunt în mod tipic asociate cu forme severe de rezistență la insulină, clinicianul trebuie să se aștepte să găsească și alte componente ale sindromului metabolic.

Patologii asociate

Boala cardiovasculară

Riscul relativ al debutului unei boli cardiovasculare la pacienții cu sindrom metabolic, în absența diabetului zaharat, este în medie de 1,5-3 ori mai mare. Cu toate acestea, într-un studiu derulat pe 8 ani, la care au participat femei și bărbați de vârstă medie (FOS - Studiul Offspring Framingham), riscul atribuit populației, pentru pacienții cu sindrom metabolic, de a dezvolta o boală cardiovasculară este de 34% pentru bărbați și de numai 16% pentru femei. În același studiu, atât sindromul metabolic, cât și diabetul zaharat s-au dovedit factori predictivi pentru accident vascular cerebral ischemic, cu un risc mai crescut pentru pacienții cu sindrom metabolic decât pentru pacienții cu diabet zaharat (19% vs. 7%), în mod particular la femei (27% vs. 5%). Pacienții cu sindrom metabolic au, de asemenea, și un risc crescut de a dezvolta boală vasculară periferică.

Diabetul zaharat tip 2

Riscul de a dezvolta diabet zaharat tip 2 la pacienții cu sindrom metabolic este de 3-5 ori mai mare decât la populația sănătoasă. În studiul FOS de 8 ani pe bărbați și femei de vârstă mijlocie, riscul atribuit populației de a dezvolta diabet zaharat tip 2 a fost de 62% la bărbați și de 47% la femei.

Alte patologii asociate

Pe lângă caracteristicile asociate în mod specific cu sindromul metabolic, rezistența la insulină este însoțită și de alte alterări metabolice, care includ creșterea apoB și a apoC-III, a acidului uric, a factorilor protrombotici (fibrinogen, inhibitorul activatorului de plasminogen-1), a vâscozității serului, a dimetilargininei asimetrice, a homocisteinei, a numărului de celule albe din sânge, a citokinelor proinflamatorii, a CRP (proteina C reactivă) și a microalbuminuriei, steatoza hepatică non-alcoolică (NAFLD) și/sau steatohepatita non-alcoolică (NASH), sindromul ovarelor polichistice (SOPC) și apneea obstructivă de somn.

Steatoza hepatică non-alcoolică

(Vezi, de asemenea, Cap. 44) Steatoza hepatică este o afecțiune relativ frecventă, caracterizată prin asocierea acumulării de trigliceride și a inflamației. Steatoza hepatică este întâlnită la 2-3% din populația Statelor Unite și a altor țări vestice. Odată cu creșterea prevalenței obezității/supraponderalității și a sindromului metabolic, această afecțiune ar putea deveni cea mai comună cauză de boală hepatică în stadiu final și carcinom hepatocelular.

Hiperuricemia

Hiperuricemia reflectă defectele de acțiune ale insulinei asupra reabsorbției tubulare renale de acid uric, în timp ce creșterile dimetilargininei asimetrice, un inhibitor endogen al sintezei oxidului nitric, se asociază cu disfuncția endotelială. Microalbuminuria ar putea fi, de asemenea, cauzată de alterarea fiziopatologiei endoteliale în condițiile apariției rezistenței la insulină.

Sindromul ovarelor polichistice

Sindromul ovarelor polichistice se asociază sindromului metabolic în proporție de 40-50%. Femeile care prezintă acest sindrom au de 2-4 ori mai multe șanse să sufere și de sindrom metabolic în comparație cu cele care nu au SOPC.

Apneea obstructivă de somn

Apneea obstructivă de somn este asociată frecvent cu obezitatea, hipertensiunea arterială, creșteri ale citokinelor circulante, IGT și rezistența la insulină. Cu aceste asocieri nu este surprinzător că sindromul metabolic este prezent frecvent. Mai mult, atunci când se compară markerii biologici ai rezistenței la insulină ai pacienților cu apnee obstructivă de somn cu cei ai martorilor de control cu aceeași greutate, se decelează faptul că rezistența la insulină este mai severă la pacienții cu apnee obstructivă de somn. Tratmentul cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) îmbunătățește sensibilitatea la insulină.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al sindromului metabolic se bazează pe îndeplinirea criteriilor listate în Tabelul 60-1, folosind atât mijloace de laborator, cât și examenul obiectiv. Istoricul bolii ar trebui să includă și evaluarea simptomelor pentru apnee obstructivă de somn la toți pacienții și pentru sindromul ovarelor polichistice la femeile în premenopauză. Antecedentele heredo-colaterale vor fi de ajutor pentru a

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

determina riscul de boală cardiovasculară și diabet zaharat. Tensiunea arterială și circumferința taliei aduc informații necesare diagnosticului pozitiv.

Teste de laborator

Nivelul glicemiei și al lipidelor à jeun sunt utile pentru identificarea prezenței sindromului metabolic. Măsurarea altor markeri biologici asociați rezistenței la insulină poate fi individualizată, în funcție de pacient. Aceste teste pot include apoB, proteina C reactivă de mare sensibilitate, fibrinogen, acid uric, microalbumina urinară și teste funcționale hepatice. Un studiu al somnului va fi necesar dacă pacientul prezintă simptome de apnee obstructivă de somn. Dacă se suspicionează SOPC pe baza manifestărilor clinice și a anovulației, se vor determina nivelurile testosteronului, ale hormonului luteinizant și ale hormonului foliculostimulant.

TRATAMENT Sindromul metabolic

STILUL DE VIAȚĂ (Vezi, de asemenea, Cap 58) Obezitatea este forța motrice din spatele sindromului metabolic. Astfel, scăderea greutății este abordarea primară în tratamentul acestui sindrom. Odată cu scăderea în greutate îmbunătățirea rezistenței la insulină este însoțită și de alte modificări favorabile ale multor altor componente ale sindromului metabolic. În general, recomandările pentru scăderea în greutate cuprind o combinație între restricția calorică, creșterea activității fizice și modificările comportamentale. Pentru scăderea în greutate restricția calorică este cea mai importantă componentă, în timp ce creșterea activității fizice este foarte importantă pentru menținerea acestei scăderi. Unele – dar nu toate – probe sugerează faptul că adăugarea exercițiului fizic pe lângă restricția calorică ar putea avea ca rezultat o scădere mai importantă a greutății din depozitele viscerale. Tendința de redobândire a greutății după o dietă de succes subliniază nevoia de schimbări ale comportamentului alimentar de lungă durată.

Dieta Înainte de prescrierea unei diete, pentru a scădea în greutate, este important să se sublinieze faptul că este necesară o lungă perioadă de timp pentru a ajunge la o masă adipoasă corespunzătoare; astfel, corecția masei adipoase nu trebuie să survină rapid. În baza faptului că aproximativ 3 500 kcal = 500 g de grăsime, o restricție de aproximativ 500 de kcal pe zi este echivalentă cu o reducere a țesutului adipos de 500 g pe săptămână. Dietele care se bazează pe restricția de carbohidrați au ca rezultat o scădere inițială rapidă în greutate. Cu toate acestea, după un an, valoarea scăderii în greutate este de obicei neschimbată. Astfel, complianța la dietă este mai importantă decât tipul de dietă ales. Mai mult decât atât, există o anumită îngrijorare cu privire la dietele îmbogățite cu acizi grași saturați, mai ales la pacienții cu risc de boală cardiovasculară. Prin urmare, ar trebui să se încurajeze adoptarea unei diete de calitate superioară (bazată pe fructe, legume, cereale integrale, carne slabă și pește) pentru a se obține beneficii maximale.

Activitatea fizică Înainte ca pacienții cu sindrom metabolic să fie încurajați să se implice într-o activitate fizică mai solicitantă, trebuie să ne asigurăm că această activitate nu implică mai multe riscuri decât beneficii. Unii pacienți cu risc crescut ar trebui să fie întâi evaluați din punct de vedere cardiovascular înainte de implicarea într-un proces de activitate fizică. Pentru un participant sedentar, ar trebui încurajată o creștere progresivă a activității fizice, pentru a crește complianța și a evita rănirea. În ciuda faptului că activitatea fizică poate duce la o scădere moderată a circumferinței taliei, este nevoie de 60-90 de minute de exercițiu zilnic pentru a obține rezultate. Chiar dacă un adult obez sau supraponderal va fi incapabil de a atinge acest nivel crescut de activitate fizică, el va obține beneficii semnificative după un exercițiu fizic de intensitate moderată de cel puțin 30 de minute pe zi. Scăderile calorice obținute după 30 de minute de variate exerciții fizice pot fi găsite la următoare adresă: *http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3040364*. În altă ordine de idei, o varietate de activități de rutină precum grădinăritul, mersul pe jos și curățenia casei implică o cheltuială calorică moderată. Astfel, activitatea fizică nu trebuie să fie definită numai în funcție de exerciții fizice formale, precum alergatul, înotul sau tenisul.

Obezitatea (vezi, de asemenea, și Cap. 58) La unii pacienți care suferă de sindrom metabolic, opțiunile de tratament trebuie să fie extinse mai departe de intervenția asupra stilului de viață. Medicamentele de slăbire se împart în două mari clase: supresoare ale apetitului și inhibitoare ale absorbției. Printre supresorii apetitului aprobați de Food and Drug Administration (FDA) din Statele Unite se află fentermina (pentru folosință pe termen scurt, numai 3 luni) și sibutramina. Orlistatul inhibă absorbția grăsimilor cu aproximativ 30% și are un efect moderat în comparație cu placebo (scădere în greutate de aproximativ 5%). A fost demonstrat faptul că Orlistatul reduce incidența diabetului zaharat tip 2, acest efect fiind evident la pacienții cu IGT.

Chirurgia bariatrică este o opțiune pentru pacienții cu sindrom metabolic care au un indice de masă corporală (IMC) mai mare de 40 kg/m^2 sau 35 kg/m^2 cu comorbidități. Bypass-ul gastric are ca rezultat o scădere dramatică în greutate și o ameliorare a caracteristicilor sindromului metabolic. S-a realizat și o îmbunătățire a supraviețuirii.

LDL COLESTEROLUL Raționamentul NCEP: ATPIII a fost de a se dezvolta criterii sugestive pentru sindromul metabolic, care să meargă mai departe de determinarea

Scanned with OKEN Scanner

LDL-colesterolului pentru a se identifica și reduce riscul de boală cardiovasculară. Prima condiție a studiului a fost că țelurile asupra LDL-colesterolului au fost deja atinse, iar dovezile au arătat o reducere liniară a evenimentelor cardiovasculare direct proporțională cu scăderea progresivă a LDL-colesterolului. Pentru pacienții cu sindrom metabolic și diabet zaharat, nivelul LDL-colesterolului ar trebui să scadă sub 100 mg/dL și poate chiar mai mult pentru pacienții cu antecedente cardiovasculare. Pentru pacienții cu sindrom metabolic fără diabet zaharat, scorul de risc Framingham ar putea prezice un risc cardiovascular de 20% pe 10 ani. La acești pacienți, LDL-colesterolul ar trebui redus sub 100 mg/dL. Pentru un risc de sub 20% pe 10 ani, nivelul LDL-colestrolului de atins este de sub 130 mg/dL.

Ar trebui luate în considerare dietele restricționate în grăsimi saturate (mai puțin de 7% calorii), grăsimi *trans* (cât mai puține posibil) și colesterol (mai puțin de 200 mg zilnic). Dacă nivelul LDL-colesterolului rămâne mai ridicat decât țelul stabilit, este necesară intervenția farmacologică. De obicei, tratamentul de elecție în primă fază este reprezentat de statine (inhibitorii HMG-CoA reductazei) care produc o scădere de 20-60% a LDL-colesterolului. De notat este faptul că pentru orice dublare a dozei de statine se va produce o scădere adițională a nivelului de colesterol de doar 6%. Efectele adverse sunt rare și includ creșterea transaminazelor hepatice și/sau miopatie. Ezetimibe, inhibitorul absorbției colesterolului, este foarte bine tolerat și ar trebui să fie o a doua opțiune. Ezetimibe reduce, tipic, nivelul colesterolului cu 15-20%. Sechestranții de acizi biliari, colestiraminele și colestipolul, sunt mai eficienți decât ezetimibe, dar trebuie folosiți cu precauție la pacienții cu sindrom metabolic, pentru că pot crește nivelul trigliceridelor. În general, sechestranții de acizi biliari nu ar trebui administrați când nivelul trigliceridelor à jeun este > 200 mg/dL. Efectele secundare ale acestora includ simptome gastrointestinale (eructații, meteorism, constipație, iritație, palatabilitate). Acidul nicotinic are acțiune moderată asupra scăderii LDL-colesterolului (mai puțin de 20%). Fibrații sunt o opțiune bună de a scădea LDL-colesterolul când nivelul acestuia și al trigliceridelor este crescut. Din acest grup, fenofibratul ar putea fi mai eficace decât gemfibrozilul.

TRIGLICERIDELE Studiul NCEP:ATPIII și-a îndreptat atenția mai degrabă asupra colesterolului non-HDL decât asupra trigliceridelor. Cu toate acestea, este recomandat a se păstra un nivel de trigliceride à jeun < 150 mg/dL. În general, nivelul trigliceridelor à jeun se corelează cu valoarea scăderii în greutate. Pentru a scădea numărul trigliceridelor este nevoie de o scădere în greutate > 10%.

Medicamentele de elecție pentru a scădea nivelul trigliceridelor sunt fibrații (gemfibrozil sau fenofibrați), care au o eficacitate de scădere de 35-50%. Administrarea concomitentă cu medicamente metabolizate de sistemul citocromului P450 3A4 (inclusiv unele statine) crește semnificativ riscul de miopatie. În aceste cazuri, fenofibratul este de preferat. În studiul Veterans Affairs HDL Intervention (VA-HIT), gemfibrozilul a fost administrat bărbaților cunoscuți cu boală coronariană și nivel de HDL-colesterol mai mic de 40 mg/dL. Beneficii asupra ratei mortalității și a evenimentelor coronariene au fost identificate mai ales la bărbații care sufereau de hiperinsulinism și/sau diabet, mulți dintre aceștia fiind diagnosticați retrospectiv cu sindrom metabolic. Valoarea scăderii trigliceridelor în studiul VA-HIT nu s-a putut corela cu beneficiile. Deși nivelul de LDL-colesterol nu a scăzut, o scădere a numărului particulelor de LDL-colesterol a fost asociată cu beneficii pe termen lung. În ciuda faptului că s-au efectuat numeroase alte studii, nu s-a putut stabili o legătură între folosirea fibraților, pentru a reduce nivelul trigliceridelor, și reducerea riscului cardiovascular.

Alte medicamente care scad nivelul trigliceridelor sunt statinele, acidul nicotinic și doze mari de acizi grași omega-3. Când se preferă statinele pentru a micșora nivelul trigliceridelor, se vor folosi doze mari în cazul statinelor „mai puțin potente" (lovastatin, pravastatin, fluvastatin) și moderate în cazul statinelor mai potente (simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin). Efectul acidului nicotinic asupra nivelului de trigliceride à jeun este dependent de doză și mai mic decât cel al fibraților (aproximativ 20-40%). La pacienții cu sindrom metabolic și diabet, acidul nicotinic ar putea crește nivelul glicemiei à jeun. Preparatele din acizi grași omega-3 care includ doze crescute de acid docosahexaenoic și acid eicosapentaenoic (aproximativ 3-4,5 g zilnic) scad nivelul trigliceridelor à jeun cu aproximativ 40%. Nu interacționează cu statinele sau fibrații, iar efectul advers principal este eructația cu gust de pește. Acestea ar putea fi parțial blocate de ingestia preparatelor după înghețare. Nu s-au publicat încă rezultate ale studiilor clinice făcute asupra utilizării acidului nicotinic sau a preparatelor cu doză mare de acizi grași omega-3.

HDL COLESTEROLUL În afara scăderii în greutate, există foarte puține preparate modificatoare ale lipidelor cu proprietatea de a crește nivelul de HDL-colesterol. Statinele, fibrații și sechestranții de acizi biliari au efecte modeste (5-10%), iar ezetimibul și acizii grași omega-3 nu au niciun efect asupra nivelului de HDL-colesterol. Acidul nicotinic este singurul medicament cu proprietăți predictibile asupra creșterii HDL-colesterolului. Răspunsul la acest tratament este dependent de doză și poate crește nivelul HDL-colesterolului cu aproximativ 30%. Există dovezi limitate în prezent în privința beneficiilor cardiovasculare, independente de scăderea LDL-colesterolului, aduse de creșterea nivelului de HDL-colesterol la pacienții cu sindrom metabolic.

TENSIUNEA ARTERIALĂ A fost stabilită deja o relație directă între tensiunea arterială și rata mortalității

Scanned with OKEN Scanner

indiferent de cauze, inclusiv la pacienţii care suferă de hipertensiune arterială (> 140/90 mmHg) versus prehipertensiune arterială (> 120/80 mmHg, dar < 140/90mmHg) versus indivizi cu tensiune arterială normală (< 120/80 mmHg). La pacienţii cu sindrom metabolic fără diabet, antihipertensivele de primă elecţie sunt inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (ECA) sau blocantele receptorilor de angiotensină II, deoarece aceste două mari clase au un efect de reducere a incidenţei diabetului zaharat tip 2. Pentru toţi pacienţii hipertensivi se va recomanda o dietă săracă în sare şi bogată în fructe, legume şi produse lactate cu conţinut scăzut în grăsimi. Monitorizarea tensiunii arteriale la domiciliu ar putea fi un ajutor în menţinerea tensiunii arteriale sub control.

MODIFICAREA NIVELULUI GLICEMIEI BAZALE La pacienţii cu sindrom metabolic şi diabet zaharat tip 2, controlul agresiv al glicemiei poate avea un impact asupra nivelului de trigliceride à jeun şi/sau asupra HDL-colesterolului. La pacienţii care prezintă alterarea nivelului glicemiei à jeun (IGF) fără un diagnostic de diabet zaharat, schimbarea stilului de viaţă, restricţiile dietetice lipidice şi o creştere a activităţii fizice s-au corelat cu o incidenţă scăzută a diabetului zaharat tip 2. S-a demonstrat, de asemenea, că metforminul reduce incidenţa diabetului, deşi efectul a fost inferior celui obţinut prin schimbarea stilului de viaţă.

REZISTENŢA LA INSULINĂ Mai multe clase de medicamente [biguanidele, tiazolidindionele (TZD)] cresc sensibilitatea la insulină. Din cauza faptului că rezistenţa la insulină este principalul mecanism fiziopatologic al sindromului metabolic, medicamentele reprezentative ale acestor clase îi scad prevalenţa. Atât metforminul, cât şi TZD stimulează acţiunea insulinei în ficat şi inhibă producţia endogenă de glucoză. TZD, dar nu şi metforminul, cresc asimilarea glucozei, mediată de insulină în muşchi şi ţesut adipos. S-au remarcat beneficii ale ambelor clase de medicamente la pacientele cu sindrom al ovarelor polichistice şi steatoză hepatică non-alcoolică; s-a demonstrat că aceste medicamente reduc markerii inflamatori şi LDL-colesterolul.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXĂ

EXAMENE DE LABORATOR DE IMPORTANȚĂ CLINICĂ

Alexander Kratz ■ Michael A. Pesce ■ Robert C. Basner ■ Andrew J. Einstein

Anexa conține tabele cu valorile de referință ale examenelor de laborator, în special din probe biologice, și teste funcționale speciale. Variați factori pot influența valorile de referință. Aceste variabile includ populația studiată, durata și mijlocul de transport al probelor, metodele și aparatura de laborator, și chiar și tipul de recipient utilizat pentru recoltarea probei. Intervalele de referință sau „normale" din această anexă pot să nu fie adecvate pentru toate laboratoarele, iar aceste valori trebuie utilizate doar ca ghidare generală. Ori de câte ori este posibil, pentru interpretarea datelor de laborator, trebuie utilizate valorile de referință furnizate de laboratorul care efectuează analizele. Valorile din această Anexă reflectă intervalele de referință tipice la adulți. Intervalele de referință pediatrice pot varia semnificativ față de cele de la adulți.

În alcătuirea Anexei, autorii au luat în considerare faptul că sistemul internațional de unități (SI) este utilizat în majoritatea țărilor și în anumite reviste medicale. Cu toate acestea, laboratoarele clinice pot continua să raporteze valorile în unități „tradiționale" sau convenționale. De aceea, în Anexă sunt furnizate ambele sisteme. Sistemul dual este utilizat și în text, cu excepția (1) acelor situații în care valorile rămân aceleași, dar doar terminologia este schimbată (mmol/L pentru meq/L sau UI/L pentru mUI/mL) când sunt date doar unitățile în SI și (2) acelor mai multe măsurători ale presiunii (presiunile sangvină și a LCR), când sunt utilizate unitățile tradiționale (mmHg, mmH_2O). În toate celelalte situații din text, unitatea SI este urmată de unitatea tradițională în paranteze.

VALORILE DE REFERINȚĂ PENTRU EXAMENELE DE LABORATOR

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Activitatea ADAMTS 13	P	≥0,67	≥0,67%
Activitatea inhibitorului ADAMTS 13	P	Neaplicabil	≤0,4 U
Agregarea plachetară	PRP	Neaplicabil	>65% agregare ca răspuns la adenozina difosfat, epinefrină, colagen, ristocetină și acid arahidonic
Anticorpii ADAMTS 13	P	Neaplicabil	≤18 U
Anticorpii antifosfolipidici			
Anticorpii anticardiolipinici	S		
IgG		0-15 unități arbitrare	0-15 GPL
IgM		0-15 unități arbitrare	0-15 MPL
Procedura de neutralizare a plachetelor	P	Negativ	Negativ
PTT-LA (testul pentru anticoagulantul lupic)	P	Negativ	Negativ
Testul cu venin de viperă diluat	P	Negativ	Negativ

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ŞI COAGULARE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂŢI SI	UNITĂŢI CONVENŢIONALE
Anticorpii induşi de heparină în trombocitopenie	P	Negativ	Negativ
Antigenul factorului von Willebrand (vWF) (factorul VIII: antigenul R)			
Grupa sangvină 0		0,75 media valorilor normale	75% media valorilor normale
Grupa sangvină A		1,05 media valorilor normale	105% media valorilor normale
Grupa sangvină B		1,15 media valorilor normale	115% media valorilor normale
Grupa sangvină AB		1,25 media valorilor normale	125% media valorilor normale
Antiplasmina alfa$_2$	P	0,87-1,55	87-155%
Antitrombina III	P		
Antigenică		230-390 mg/L	23-39 mg/dL
Funcţională		0,7-1,30 U/L	70-130%
Cofactorul ristocetină (factorul von Willebrand funcţional)	P		
Grupa sangvină 0		0,75 media valorilor normale	75% media valorilor normale
Grupa sangvină A		1,05 media valorilor normale	105% media valorilor normale
Grupa sangvină B		1,15 media valorilor normale	115% media valorilor normale
Grupa sangvină AB		1,25 media valorilor normale	125% media valorilor normale
Concentraţia medie de hemoglobină în reticulocite (CH)	SI	24-36 pg	24-36 pg
Concentraţia medie de hemoglobină în reticulocite (MCHC)	SI	323-359 g/L	32,3-35,9 g/dL
Conţinutul de hemoglobină al reticulocitelor	SI	> 26 pg/celulă	>26 pg/celulă
Criofibrinogen	P	Negativ	Negativ
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Nu se văd cristale
D-dimeri	P	220-740 ng/mL FEU	220-740 ng/mL FEU
Durata de viaţă a eritrocitului	SI		
Marcat cu crom, timp de înjumătăţire ($t_{1/2}$)		25-35 zile	25-35 zile
Supravieţuire normală		120 zile	120 zile
Electroforeza hemoglobinei	SI		
Alte hemoglobine în afară de A, A_2 sau F		Absent	Absent
Hemoglobina A		0,95-0,98	95-98%
Hemoglobina A_2		0,015-0,031	1,5-3,1%
Hemoglobina F		0,0-0,02	0,0-2,0%
Eozinofile totale	SI	150-300 x 10^6/L	150-300/mm^3
Evaluarea anti-Xa (evaluarea heparinei)	P		
Danaparoid (Orgaran)		0,5-0,8 kUI/L	0,5-0,8 kUI/L
Heparina cu greutate moleculară mică		0,5-1,0 kUI/L	0,5-1,0 kUI/L
Heparina nefracţionată		0,3-0,7 kUI/L	0,3-0,7 kUI/L
Evaluarea prekalikreinei	P		Fără deficienţe detectate
Factorul II, protrombina	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul IX	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul V	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul VII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul VIII	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul X	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XI	P	0,50-1,50	50-150%
Factorul XII	P	0,50-1,50	50-150%

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Factorul XIII	P	Neaplicabil	Prezent
Fibrinogen	P	2,33-4,96 g/L	233-496 mg/dL
Fracția trombocitelor imature (IPF)	SI	0,011-0,061	1,1-6,1%
Fragilitatea osmotică a eritrocitelor	SI		
Directă		0,0035-0,0045	0,35-0,45%
Indirectă		0,0030-0,0065	0,30-0,65%
Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (eritrocitară)	SI	<2400 s	<40 min
Hematocritul	SI		
Bărbați adulți		0,388-0,464	38,8-46,6
Femei adulte		0,354-0,444	35,4-44,4
Hemoglobina			
Plasmatică	P	6-50 mg/L	0,6-5,0 mg/dL
Sânge integral	SI		
Bărbați adulți		133-162 g/L	13,3-16,2 g/dL
Femei adulte		120-158 g/L	12,0-15,8 g/dL
Hemoglobina globulară medie (MCH)	SI	26,7-31,9 pg/celulă	26,7-31,9 pg/celulă
Hemoleucograma	SI		
Numărătoarea absolută			
Neutrofile		1,42-6,34 x 10^9/L	1420-6340/mm^3
Forme imature		0-0,45 x 10^9/L	0-450/mm^3
Limfocite		0,71-4,53 x 10^9/L	710-4530/mm^3
Monocite		0,14-0,72 x 10^9/L	140-720/mm^3
Eozinofile		0-0,54 x 10^9/L	0-540/mm^3
Bazofile		0-0,18 x 10^9/L	0-180/mm^3
Numărătoarea relativă			
Neutrofile		0,40-0,70	40-70%
Forme imature		0,0-0,05	0-5%
Limfocite		0,20-0,50	20-50%
Monocite		0,04-0,08	4-8%
Eozinofile		0,0-0,06	0-6%
Bazofile		0,0-0,02	0-2%
Hemoliza cu sucroză	SI	<0,1	<10% hemoliză
Inhibitorul activatorului de plasminogen-1	P	4-43 µg/L	4-43 ng/mL
Lărgimea distribuției eritrocitare	SI	<0,145	<14,5%
Leucocite			
Fosfataza alcalină (LAP)	SI	0,2-1,6 µkat/L	13-100 µ/L
Număr (WBC)	SI	3,54-9,06 x 10^9/L	3,54-9,06 x 10^3/mm^3
Măduva hematogenă: vezi Tabelul 7			
Mucină în lichidul articular	LA	Neaplicabil	Prezentă numai mucină tip I
Multimerii factorului von Willebrand	P	distribuție normală	distribuție normală
Mutația G 20210 A a genei protrombinei	SI	Neaplicabil	Nu este prezentă
Numărul de eritrocite (hematii)	SI		
Bărbați adulți		4,30-5,60 x 10^{12}/L	4,30-5,60 x 10^6/mm^3
Femei adulte		4,00-5,20 x 10^{12}/L	4,00-5,20 x 10^6/mm^3
Numărul de reticulocite	SI		
Bărbați adulți		0,008-0,023 eritrocite	0,8-2,3% eritrocite
Femei adulte		0,008-0,020 eritrocite	0,8-2,0% eritrocite
Numărul de trombocite	SI	165-415 x 10^9/L	165-415 x 10^3/mm^3
Plasminogen	P		
Antigen		84-140 mg/L	8,4-14,0 mg/dL
Funcțional		0,70-1,30	70-130 %
Produșii de degradare ai fibrinei (fibrinogenului)	P	0-1 mg/L	0-1 µg/mL
Proteina C	P		
Antigen total		0,70-1,40	70-140%
Funcțională		0,70-1,30	70-130%

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 1

HEMATOLOGIE ȘI COAGULARE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Proteina S	P		
Antigen liber		0,70-1,40	70-140%
Antigen total		0,70-1,40	70-140%
Funcțională		0,65-1,40	65-140%
Protoporfirină, eritrocite libere	SI	0,28-0,64 µmol/L de eritrocite	16-36 µg/dL de eritrocite
Reacția cheagului	SI	0,50-1,00/2 h	50-100%/2 h
Receptorul transferinei	S, P	9,6-29,6 nmol/L	9,6-29,6 nmol/L
Rezistența la proteina C activată (factorul V Leiden)	P	Neaplicabil	Raport >2,1
Testul celulelor în seceră	SI	Negativ	Negativ
Testul de autohemoliză	SI	0,004-0,045	0,4-4,50%
Testul de autohemoliză cu glucoză	SI	0,003-0,007	0,3-0,7%
Testul eliberării de serotonină	S	<0,2 eliberare	<20% eliberare
Testul factorului inhibitor	P	<0,5 Unități Bethesda	<0,5 Unități Bethesda
Testul Ham (ser acid)	SI	Negativ	Negativ
Testul prekalikreinei	P	0,50-1,5	50-150%
Timpul de coagulare activat	SI	70-180 s	70-180 s
Timpul de liză a euglobulinei	P	7200-14 400 s	120-240 min
Timpul de protrombină	P	12,7-15,4 s	12,7-15,4 s
Timpul de reptilază	P	16-23,6 s	16-23,6 s
Timpul de sângerare		<7,1 min	<7,1 min
Timpul de trombină	P	15,3-18,5 s	15,3-18,5 s
Timpul parțial de tromboplastină activată	P	26,3-39,4 s	26,3-39,4 s
Trombocite, volumul mediu	SI	6,4-11 fL	6,4-11,0 µm^3
Vâscozitate			
Plasmă	P	1,7-2,1	1,7-2,1
Ser	S	1,4-1,8	1,4-1,8
Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)	SI		
Bărbați		0-15 mm/h	0-15 mm/h
Femei		0-20 mm/h	0-20 mm/h
Volumul globular mediu (MCV)	SI	79-93,3 fL	79-93,3 µm^3
Volumul trombocitar mediu (MPV)	SI	9,00-12,95 fL	9,00-12,95 fL

Abrevieri: LA, lichid articular; P, plasmă; PRP, plasmă îmbogățită cu plachete; S, ser; SI, sânge integral

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
β-hidroxibutinat	P	60-170 µmol/L	0,6-1,8 mg/dL
11-dezoxicortizol (adult) (compus S)		0,34-4,56 nmol/L	12-158 ng/dL
17-hidroxiprogesteron (adult)	S		
Bărbați		<4,17 nmol/L	<139 ng/dJ
Femei			
Faza foliculară		0,45-2,1 nmol/L	15-70 ng/dL
Faza luteală		1,05-8,7 nmol/L	35-290 ng/dL
5'Nucleotidază	S	0,00-0,19 µkat/L	0-11 U/L
Acetoacetat	P	49-294 µmol/L	0,5-3,0 mg/dL
Acid uric	S		
Bărbați		0,18-0,41 mmol/L	3,1-7,0 mg/dL
Femei		0,15-0,33 mmol/L	2,5-5,6 mg/dL
Acizi grași, liberi (neesterificați)	P	0,1-0,6 mmol/L	2,8-16,8 mg/dL

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ŞI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂŢI SI	UNITĂŢI CONVENŢIONALE
Adenocorticotropină (ACTH)	P	1,3-16,7 pmol/L	6,0-76,0 pg/mL
Alaninaminotransferază (ALT, SGPT)	S	0,12-0,70 µkat/L	7-41U/L
Albumina modificată de ischemie	S	<85 KU/L	<85 U/mL
Albumină	S	40-50 g/L	4,0-5,0 mg/dL
Aldolazol	S	26-138 nkat/L	1,5-8,1 U/L
Aldosteron (adult)			
Clinostatism, dietă cu conţinut normal de sodiu	S, P	<443 pmol/L	<16 ng/dL
Ortostatism, normal	S, P	111-858 pmol/L	4-31 ng/dL
Alfa$_1$-antitripsină	S	1,0-2,0 g/L	100-200 mg/dL
Alfafetoproteină (adult)	S	0-8,5 µg/L	0-8,5 ng/mL
Amilază (în funcţie de metodă)	S	0,34-1,6 µkat/L	20-96 U/L
Amoniu, ca NH_3	P	11-35 µmol/L	19-60 µg/dL
Androstendion (adult)	S		
Bărbaţi		0,81-3,1 nmol/L	23-89 ng/dL
Femei			
Postmenopauză		0,46-2,9 nmol/L	13-82 ng/dL
Premenopauză		0,91-7,5 nmol/L	26-214 ng/dL
Antigen carcinoembrionar (CEA)	S		
Fumători		0,0-5,0 µg/L	0,0-5,0 ng/mL
Nefumători		0,0-3,0 µg/L	0,0-3,0 ng/mL
Antigenul specific prostatic (PSA)	S	0,0-4,0 µg/L	0,0-4,0 ng/mL
Antigenul specific prostatic, liber	S	Cu PSA total între 4 şi 10 µg/L şi când PSA-ul liber este: >0,25 descreşte riscul de cancer de prostată <0,10 creşte riscul de cancer de prostată	Cu PSA total între 4 şi 10 ng/mL şi când PSA-ul liber este: >25% descreşte riscul de cancer de prostată <10% creşte riscul de cancer de prostată
Apolipoproteina A-1	S		
Bărbaţi		0,94-1,78 g/L	94-178 mg/dL
Femei		1,01-1,99 g/L	101-199 mg/dL
Apolipoproteina B	S		
Bărbaţi		0,55-1,40 g/L	55-140 mg/dL
Femei		0,55-1,25 g/L	55-125 mg/dL
Aspartataminotransferază (AST,SGOT)	S	0,20-0,65 µkat/L	12-38 U/L
Autoanticorpi	S		
Anti-ADN (nativ) dublu catenar		<25 UI/L	<25 UI/L
Anticorpi anti-membrană bazală glomerulară IgG, IgA, calitativ		Negativ	Negativ
Anticorpi IgG, cantitativ		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi anti-celule musculare netede		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-celule parietale		Neaplicabil	Nedetectabil
Anticorpi anti-histonă		<1,0 U	<1,0 U
Anticorpi anti-Jo-1		≤29 AU/mL	≤29 AU/mL
Anticorpi antimitocondriali		Neaplicabil	<20 unităţi
Anticorpi antimieloperoxidază		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi antineutrofilici citoplasmatici		Neaplicabil	<1:20
Anticorpi proteinază-3-serină		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticorpi antinucleari		Neaplicabil	Negativ la 1:40

(continuare pe pagina următoare)

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Anticorpi anti-peroxidază tiroidiană		<35 KUI/L	<35 UI/L
Anticorpi anti-RNP		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-Scl 70		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-Smith		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-SSA		Neaplicabil	<1,0 U
Anticorpi anti-SSB		Neaplicabil	Negativ
Anticorpi anti-tiroglobulină		<40 KUI/mL	<40 UI/mL
Anticorpi IgG anticentromer		≤29 UA/mL	≤29 UA/mL
Beta-2-microglobuline	S	1,1-2,4 mg/L	1,1-2,4 mg/L
Bilirubină	S		
Directă		1,7-6,8 µmol/L	0,1-0,4 mg/dL
Indirectă		3,4-15,2 µmol/L	0,2-0,9 mg/dL
Totală		5,1-22 µmol/L	0,3-1,3 mg/dL
CA 125	S	<35 kU/L	35 U/mL
CA 15-3	S	<33 kU/L	<33 Um/L
CA 19-9	S	<37 kU/L	<37 Um/L
CA 27-29	S	0-40 kU/L	0-40 U/mL
Calcitonină	S		
Bărbați		0-7,5 ng/L	0-7,5 pg/mL
Femei		0-5,1 ng/L	0-5,1 pg/mL
Calciu	S	2,2-2,6 mmol/L	8,7-10,2 mg/dL
Calciu ionizat	SI	1,12-1,32 mmol/L	4,5-5,3 mg/dL
Capacitatea de legare a fierului	S	45-73 µmol/L	251-406 µg/dL
Carboxihemoglobină (conținutul de monoxid de carbon)	SI		
Fumători		0,04-0,09	4-9 %
Nefumători		0,0-0,015	0-1,5%
Pierderea stării de conștiență și deces		>0,50	>50 %
Ceruloplasmină	S	250-630 mg/L	25-63 mg/dL
Cetonă (acetonă)	S	Negativ	Negativ
Cistatin C	S	0,5-1,0 mg/L	0,5-1,0 mg/L
Clor	S	102-109 mmol/L	102-109 meq/L
Colesterol: vezi Tabelul 5			
Colinesterază	S	5-12 kU/L	5-12 U/mL
Complement	S		
C_3		0,83-1,77 g/L	83-177 mg/dL
C_4		0,16-0,47 g/L	16-47 mg/dL
Complement total		60-114 unități CAE	60-144 unități CAE
Conținutul de dioxid de carbon (TCO_2)	P (nivelul mării)	22-30 mmol/L	22-30 meq/L
Conținutul de oxigen	SI		
Arterial (nivelul mării)		17-21	17-21% volum
Venos (nivelul mării)		10-16	10-16% volum
Cortizol			
12 a.m.-8 p.m.		138-414 nmol/L	5-15 µg/dl
8 p.m.- 8 a.m.		0-276 nmol/L	0-10 µg/dl
à jeun, 8 a.m.-12 a.m.	S	138-690 nmol/L	5-25 µg/dl
Creatinină	S		
Bărbați		53-106 µmol/L	0,6-1,2 mg/dL
Femei		44-80 µmol/L	0,5-0,9 mg/dL

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ŞI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂŢI SI	UNITĂŢI CONVENŢIONALE
Creatinkinază (totală)	S		
Bărbaţi		0,87-5,0 µkat/L	51-294 U/L
Femei		0,66-4,0 µkat/L	39-238 U/L
Creatinkinază MB	S		
Fracţie din activitatea totală (prin electroforeză)		0-0,04	0-4,0%
Masă		0,0-5,5 µg/L	0,0-5,5 ng/mL
Crioglobuline	S	Neaplicabil	Nedetectabil
Cristale în lichidul articular	LA	Neaplicabilă	Nu se văd cristale
Cromogranina A	S	0-50 µg/L	0-50 ng/mL
Decalaj anionic	S	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
Dehidroepiandrosteron (DHEA) (adult)			
Bărbaţi	S	6,2-43,4 nmol/L	180-1250 ng/dL
Femei		4,5-34,0 nmol/L	130-980 ng/dL
Dehidroepiandrosteron (DHEA) sulfat	S		
Bărbaţi (adulţi)		100-6190 µg/L	10-619 µg/dL
Femei (adulte, postmenopauză)		300-2600 µg/L	30-260 µg/dL
Femei (adulte, premenopauză)		120-5350 µg/L	12-535 µg/dL
Dihidrotestosteron			
Bărbaţi	S, P	1,03-2,92 nmol/L	30-85 ng/dL
Femei		0,14-0,76 nmol/L	4-22 ng/dL
Dopamină	P	0-130 pmol/L	0-20 pg/mL
Electroforeza proteinelor serice	S	Neaplicabilă	Tipar normal
Enzima de conversie a angiotensinei (ECA)	S	0,15-1,1 µkat/L	9-67 U/L
Epinefrină	P		
Aşezat		<328 pmol/L	<60 pg/mL
Clinostatism (30 de minute)		<273 pmol/L	<50 pg/mL
Ortostatism (30 de minute)		<491 pmol/L	<90 pg/mL
Eritropoietină	S	4-27 U/L	4-27 U/L
Estradiol	S, P		
Bărbaţi		74 pmol/L	<20 pg/mL
Femei			
La menstruaţie			
Faza foliculară		74-532 pmol/L	<20-145 pg/mL
Faza luteală		74-885 pmol/L	<20-241 pg/mL
Mijlocul ciclului		411-1626 pmol/L	112-443 pg/mL
Postmenopauză		217 pmol/L	<59 pg/mL
Estronă	S, P		
Bărbaţi		33-133 pmol/L	9-36 pg/mL
Femei			
La menstruaţie			
Faza foliculară		<555 pmol/L	<150 pg/mL
Faza luteală		<740 pmol/L	<200 pg/mL
Postmenopauză		11-118 pmol/l	3-32 pg/mL
Factorul reumatoid	S	<15 kUI/L	<15 UI/mL
Feritină	S		
Bărbaţi		29-248 µg/L	29-248 ng/mL
Femei		10-150 µg/L	10-150 ng/mL
Fier	S	7-25 µmol/L	41-141 µg/dL

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Fosfataza alcalină	S	0,56-1,63 μkat/L	33-96 U/L
Fosfor, anorganic	S	0,81-1,4 mmol/L	2,5-4,3 mg/dL
Fracții proteice	S		
Albumină		35-55 g/L	3,5-5,5 g/dL (50-60%)
Globulină		20-35 g/L	2,0-3,5 g/dL (40-50%)
Alfa$_1$		2-4 g/L	0,2-0,4 g/dL (4,2-7,2%)
Alfa$_2$		5-9 g/L	0,5-0,9 g/dL (6,8-12%)
Beta		6-11 g/L	0,6-1,1 g/dL (9,3-15%)
Gama		7-17 g/L	0,7-1,7 g/dL (13-23%)
Fructozamină	S	<285 umol/L	<285 umol/L
Gamaglutamiltransferază	S	0,15-0,99 μkat/L	9-58 U/L
Gastrină	S	<100 ng/L	<100 pg/mL
Gaze sangvine arteriale	SI		
[HCO_3^-]		22-30 mmol/L	22-30 meq/L
P_{CO2}		4,3-6,0 kPa	31-45 mmHg
pH		7,35-7,45	7,35-7,45
P_{O2}		9,6-13,8 kPa	72-104 mmHg
Glicemie	SI	3,6-5,3 mmol/L	65-95 mg/dL
Glicemie (à jeun)	P		
Diabet zaharat		à jeun, ≥7,0 mmol/L Un nivel la 2 ore de ≥ 11,1 mmol/L în timpul unui test de toleranță la glucoză per os Un nivel aleator al glucozei ≥11,1 mmol/L la pacienții cu simptome de hiperglicemie	à jeun, ≥126 mg/dL Un nivel la 2 ore de ≥200 mg/dL în timpul unui test de toleranță la glucoză per os Un nivel aleator al glucozei ≥200 mg/dL la pacienții cu simptome de hiperglicemie
Normal		4,2-5,6 mmol/L	75-100 mg/dL
Risc crescut de diabet zaharat		5,6-6,9 mmol/l	100-125 mg/dL
Globulina de legare a hormonilor tiroidieni	S	13-30 mg/L	1,3-3,0 mg/dL
Globulina de legare a hormonului sexual (adult)	S		
Bărbați		11-80 nmol/L	11-80 nmol/L
Femei		30-135 nmol/L	30-135 nmol/L
Glucagon	P	40-130 ng/L	40-130 pgm/L
Gonadotropina corionică umană (HCG)	S		
În absența sarcinii		<5 UI/L	<5 mUI/mL
1-2 săptămâni postconcepție		9-130 UI/L	9-130 mUI/mL
2-3 săptămâni postconcepție		75-2 600 UI/L	75-2 600 mUI/mL
3-4 săptămâni postconcepție		850-20 800 UI/L	850-20 800 mUI/mL
4-5 săptămâni postconcepție		4 000-100 200 UI/L	4 000-100 200 mUI/ml
5-10 săptămâni postconcepție		11 500-289 000 UI/L	11 500-289 000 mUI/mL
10-14 săptămâni postconcepție		18 300-137 000 UI/L	18 300-137 000 mUI/mL
Trimestrul al doilea		1 400-53 000 UI/L	1 400-53 000 mUI/mL
Trimestrul al treilea		940-60 000 UI/L	940-60 000 mUI/mL
Hemoglobina A_{1c}	SI	0,04-0,06 fracție Hgb	4,0-5,6%
Diabet zaharat		Un nivel al hemoglobinei A_{1c} de ≥0,065 fracție Hb, cum este sugerat de Asociația Americană pentru Diabet	Un nivel al hemoglobinei A_{1c} de ≥6,5%, cum este sugerat de Asociația Americană pentru Diabet
Prediabet		0,057-0,064 fracție Hgb	5,7-6,4%

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Hemoglobina A_{1C} cu glicemia medie estimată (eAg)	SI	eAg mmol/L = 1,59 x HbA_{1C} – 2,59	eAg (mg/dL) = 27,7 x HbA_{1C} – 46,7
Homocisteină	P	4,4-10,8 µmol/L	4,4-10,8 µmol/L
Hormonul de creștere	S	0-5 µg/L	0-5 ng/mL
Hormonul de stimulare tiroidiană	S	0,34-4,25 mUI/L	0,34-4,25 µUI/mL
Hormonul foliculo-stimulant (FSH)	S, P		
Bărbați		1,0-12,0 UI/L	1,0-12,0 mUI/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		3,0-20,0 UI/L	3,0-20,0 mUI/mL
Faza luteală		1,0-12,0 UI/L	1,0-12,0 mUI/mL
Faza ovulatorie		9,0-26,0 UI/L	9,0-26,0 mUI/mL
Postmenopauză		18,0-153,0 UI/L	18,0-153,0 mUI/mL
Hormonul luteinizat (LH)	S, P		
Bărbați		2,0-12,0 U/L	2,0-12,0 mUI/mL
Femei			
La menstruație			
Faza foliculară		2,0-15,0 U/L	2,0-15,0 mUI/mL
Faza luteală		0,6-19,0 U/L	0,6-19,0 mUI/mL
Faza ovulatorie		22,0-105,0 U/L	22,0-105,0 mUI/mL
Postmenopauză		16,0-64,0 U/L	16,0-64,0 mUI/mL
Hormonul paratiroidian	S	8-51 ng/L	8-51 pg/mL
Imunofixare	S	Neaplicabil	Benzi nedetectate
Imunoglobuline, cantitativ (adult)			
IgA	S	0,70-3,50 g/L	70-350 mg/dL
IgD	S	0-140 mg/L	0-14 mg/dL
IgE	S	1-87 KUI/L	1-87 UI/mL
IgG	S	7,0-17,0 g/L	700-1700 mg/dL
IgG_1	S	2,7-17,4 g/L	270-1740 mg/dL
IgG_2	S	0,3-6,3 g/l	30-630 mg/dL
IgG_3	S	0,13-3,2 g/L	13-320 mg/dl
IgG_4	S	0,11-6,2 g/L	11-620 mg/dL
IgM	S	0,50-3,0 g/L	50-300 mg/dL
Indicele de tiroxină (liberă)	S	6,7-10,9	6,7-10,9
Insulină	S, P	14,35-143,5 pmol/L	2-20 µU/mL
Lactat	P, arterial P, venos	0,5-1,6 mmol/L 0,5-2,2 mmol/l	4,5-14,4 mg/dL 4,5-19,8 mg/dL
Lactat dehidrogenază	S	2,0-3,8 µkat/L	115-221 U/L
Lipază	S	0,51-0,73 µkat/L	3-43 U/L
Lipide: vezi Tabelul 5			
Lipoproteine (a)	S	0-300 mg/L	0-30 mg/dL
Lipoproteine cu densitate mare (HDL) (vezi Tabelul 5)			
Lipoproteine cu densitate mică (LDL) (vezi Tabelul 5)			
Magneziu	S	0,62-0,95 mmol/L	1,5-2,3 mg/dL
Metanefrină	P	<0,5 nmol/L	<100 pg/mL

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Methemoglobină	SI	0,0-0,01	0-1%
Mioglobină	S		
Bărbați		20-71 µg/L	20-71 µg/L
Femei		25-58 µg/L	25-58 µg/L
Mucină în lichidul articular	LA	Neaplicabilă	Prezentă numai mucină tip 1
Norepinefrină	P		
Așezat		709-4019 pmol/L	120-680 pg/mL
Clinostatism (30 de minute)		650-2426 pmol/L	110-410 pg/mL
Ortostatism (30 de minute)		739-4137 pmol/L	125-700 pg/mL
N-telopeptid (cross-linkat), NTx	S		
Bărbați		5,4-24,2 nmol BCE	5,4-24,2 nmol BCE
Femei (premenopauză)		6,2-19,0 nmol BCE	6,2-19,0 nmol BCE
BCE = echivalent colagen osos			
NT-ProBNP	S, P	<125 ng/L până la 75 ani <450 ng/L > 75 ani	<125 pg/mL până la 75 ani <450 pg/mL > 75 ani
Osmolaritate	P	275-295 mosmol/kg apă	275-295 kg/kg apă
Osteocalcin	S	11-50 µg/L	11-50 ng/mL
Peptidul C	S	0,27-1,19 nmol/L	0,8-3,5 ng/mL
Peptidul natriuretic tip B (BNP)	P	Specific pentru vârstă și sex: <100 ng/L	Specific pentru vârstă și sex: <100 pg/mL
Piruvat	P	40-130 µmol/L	0,35-1,14 mg/dL
Polipeptidul intestinal vasoactiv	P	0-60 ng/L	0-60 pg/mL
Potasiu	S	3,5-5,0 mmol/L	3,5-5,0 meq/L
Prealbumină	S	170-340 mg/L	17-34 mg/dL
Procalcitonină	S	<0,1 µg/L	<0,1 ng/mL
Progesteron	S, P		
Bărbați		<3,18 nmol/L	<1,0 ng/mL
Femei			
Faza foliculară		<3,18 nmol/L	<1,0 ng/mL
Faza mezoluteală		9,54-63,6 nmol/L	3-20 ng/mL
Prolactina	S		
Bărbați		53-360 µg/L	2,5-17 ng/mL
Femei		40-530 µg/L	1,9-25 ng/mL
Proteina C-reactivă	S	<10 mg/L	<10 mg/L
Proteina C-reactivă, sensibilitate înaltă	S	Risc cardiac Scăzut: <1,0 mg/L Mediu:1,0-3,0 mg/L Ridicat: >3,0 mg/L	Risc cardiac Scăzut: <1,0 mg/L Mediu:1,0-3,0 mg/L Ridicat: >3,0 mg/L
Proteina inhibitoare a esterazei C_1	S	210-390 mg/L	21-39 mg/dL
Proteine Bence-Jones, ser calitativ	S	Neaplicabil	Nedetectabil
Proteine Bence-Jones, ser cantitativ	S		
Kappa libere		3,3-19,4 mg/L	0,33-1,94 mg/dL
Lambda libere		5,7-26,3 mg/L	0,57-2,63 mg/dL
Raport K/L		0,26-1,65	0,26-1,65
Proteine totale	S	67-86 g/L	6,7-8,6 g/dL
Protoporfirină zinc	SI	0-400 µg/L	0-40 µg/dL
Raport protoporfirină zinc (ZPP)/hem	SI	0-69 µmol ZPP/mol hem	0-69 µmol ZPP/mol hem

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

ANALIZE BIOCHIMICE ȘI IMUNOLOGICE *(CONTINUARE)*

ANALIZĂ	SPECIMEN	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Saturația capacității de legare a fierului	S	0,16-0,35	16-35 %
Saturația de oxigen (nivelul mării)	SI	Fracție	Procent
Arterială		0,94-1,0	94-100%
Venoasă, braț		0,60-0,85	60-85%
Serotonină	SI	0,28-1,14 nmol/L	50-200 ng/mL
Sodiu	S	136-146 mmol/L	136-146 meq/L
Somatomedina C (IGF-1) (adult)	S		
16 ani		226-903 µg/L	226-903 ng/mL
17 ani		193-731 µg/L	193-731 ng/mL
18 ani		163-584 µg/L	163-584 ng/mL
19 ani		141-483 µg/L	141-483 ng/mL
20 de ani		127-424 µg/L	127-424 ng/mL
21-25 de ani		116-358 µg/L	116-358 ng/mL
26-30 de ani		117-329 µg/L	117-329 ng/mL
31-35 de ani		115-307 µg/L	115-307 ng/mL
36-40 de ani		119-204 µg/L	119-204 ng/mL
41-45 de ani		101-267 µg	101-267 ng/mL
46-50 de ani		94-252 µg/L	94-252 ng/mL
51-55 de ani		87-238 µg/L	87-238 ng/mL
56-60 de ani		81-225 µg/L	81-225 ng/mL
61-65 de ani		75-212 µg/L	75-212 ng/mL
66-70 de ani		69-200 µg/L	69-200 ng/mL
71-75 de ani		64-188 µg/L	64-188 ng/mL
76-80 de ani		59-177 µg/L	59-177 ng/mL
81-85 de ani		55-166 µg/L	55-166 ng/mL
Somatostatină	P	<25 ng/L	<25 pg/mL
Testosteron (total)	S		
Bărbați		9,36-37,10 nmol/L	270-1070 ng/dL
Femei		0,21-2098 nmol/L	6-86 ng/dL
Testosteron liber	S		
Bărbați (adulți)		312-1041 pmol/L	90-300 pg/mL
Femei (adulte)		10,4-65,9 pmol/L	3-19 pg/mL
Tiroglobulină	S	13-318 µg/L	1,3-31,8 ng/mL
Tiroxină totală (T_4)	S	70-151 nmol/L	5,4-11,7 µg/dL
Tiroxină liberă (fT_4)	S	9,0-16 pmol/L	0,7-1,24 ng/dL
Transferină	S	2,0-4,0 g/L	200-400 mg/dL
Trigliceride (vezi Tabelul 5)	S	0,34-2,26 mmol/L	30-200 mg/dL
Triiodtironină liberă (fT_3)	S	3,7-6,5 pmol/L	2,4-4,2 pg/mL
Triiodtironină totală (T_3)	S	1,2-2,1 nmol/L	77-135 ng/dL
Troponina I (în funcție de metodă)	S, P		
Percentila 99 din populația sănătoasă		0,0-0,04 µg/L	0,0-0,04 ng/mL
Troponina T	S, P		
Percentila 99 din populația sănătoasă		0,0-0,01 µg/L	0,0-0,01 ng/mL
Uree	S	2,5-7,1 mmol/L	7-20 mg/dL

Abrevieri: LA, lichid articular; P, plasmă; S, ser; SI, sânge integral

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 3

MONITORIZAREA NIVELURILOR TOXICE ȘI TERAPEUTICE ALE MEDICAMENTELOR

	INTERVAL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
MEDICAMENT	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Acetaminofen	66-199 µmol/L	10-30 µg/mL	>1320 µmol/L	>200 µg/mL
Acid micofenolic	3,1-10,9 µmol/L	1,0-3,5 ng/mL	>37 µmol/L	>12 ng/mL
Acid valproic	346-693 µmol/L	50-100 µg/mL	>693 µmol/L	>100 µg/mL
Amfetamină	150-220 nmol/L	23-30 ng/mL	>1500 nmol/L	>200 ng/mL
Amikacină				
Nivel inferior	0-17 µmol/L	0-10 µg/mL	>17 µmol/L	>10 µg/mL
Nivel superior	35-51 µmol/L	20-30 µg/mL	>60 µmol/L	>35 µg/mL
Amitriptilină/nortriptilină (total medicament)	430-900 nmol/L	120-250 ng/mL	>1800 nmol/L	>500 ng/mL
Bromuri	9,4-18,7 mmol/L	75-150 mg/dL	>18,8 mmol/L	>150 mg/dL
Letal			>37,5 mmol/L	>300 mg/dL
Toxicitate severă			>18,8 mmol/L	>150 mg/dL
Toxicitate ușoară			6,4-18,8 mmol/L	51-150 mg/dL
Carbamazepină	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	>85 µmol/L	>20 µg/mL
Chinidină	6,2-15,4 µmol/L	2,0-5,0 µg/mL	>19 µmol/L	>6 µg/mL
Ciclosporină				
Transplant cardiac				
0-6 luni după transplant	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
6-12 luni după transplant	125-208 nmol/L	150-250 ng/mL	>208 nmol/L	>250 ng/mL
> 12 luni după transplant	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
Transplant hepatic				
Inițiere	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
Întreținere	83-166 nmol/L	100-200 ng/mL	>166 nmol/L	>200 ng/mL
Transplant pulmonar				
0-6 luni după transplant	250-374 nmol/L	300-450 ng/mL	>374 nmol/L	>450 ng/mL
Transplant renal				
0-6 luni după transplant	208-312 nmol/L	250-375 ng/mL	>312 nmol/L	>375 ng/mL
6-12 luni după transplant	166-250 nmol/L	200-300 ng/mL	>250 nmol/L	>300 ng/mL
> 12 luni după transplant	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
Clonazepam	32-240 nmol/L	10-75 ng/mL	>320 µmol/L	>100 ng/mL
Cloramfenicol				
Nivel inferior	15-31 µmol/L	5-10 µg/mL	>46 µmol/L	>15 µg/mL
Nivel superior	31-62 µmol/L	10-20 µg/mL	>77 µmol/L	>25 µg/mL
Clordiazepoxid	1,7-10 µmol/L	0,5-3,0 µg/mL	>17 µmol/L	>5,0 µg/mL
Clozapină	0,6-2,1 µmol/L	200-700 ng/mL	>3,7 µmol/L	>1200 ng/mL
Cocaină			>3,3 µmol/L	>1,0 µg/mL
Codeină	43-110 nmol/mL	13-33 ng/mL	>3700 nmol/mL	>1100 ng/mL (letal)
Cofeină	25,8-103 µmol/L	5-20 µg/mL	>206 µmol/L	>40 µg/mL
Desipramină	375-1130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Diazepam (și metaboliți)				
Diazepam	0,7-3,5 µmol/L	0,2-1,0 µg/mL	>7,0 µmol/L	>2,0 µg/mL
Nordiazepam	0,4-6,6 µmol/L	0,1-1,8 µg/mL	>9,2 µmol/L	>2,5 µg/mL
Digoxină	0,64-2,6 nmol/L	0,5-2,0 ng/mL	>5,0 nmol/L	>3,9 ng/mL
Dizopiramidă	5,3-14,7 µmol/L	2-5 µg/mL	>20,6 µmol/L	>7 µg/mL
Doxepină și nordoxepină				
Doxepină	0,36-0,98 µmol/L	101-274 ng/mL	1,8 µmol/L	>503 ng/mL
Nordoxepină	0,38-1,04 µmol/L	106-291 ng/mL	1,9 µmol/L	>531 ng/mL

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 3

MONITORIZAREA NIVELURILOR TOXICE ȘI TERAPEUTICE ALE MEDICAMENTELOR *(CONTINUARE)*

	INTERVAL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
MEDICAMENT	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Etanol				
Limita legală			≥17 mmol/L	≥80 mg/dL
Modificări comportamentale			>4,3 mmol/L	>20 mg/dL
Critic la expunerea acută			>54 mmol/L	>250 mg/dL
Etilenglicol				
Letal			>20 mmol/L	>120 mg/dL
Toxic			>2 mmol/L	>12 mg/dL
Etosuximidă	280-700 µmol/L	40-100 µg/mL	>700 µmol/L	>100 µg/mL
Everolimus	3,13-8,35 nmol/L	3-8 ng/mL	>12,5 nmol/L	>12 ng/mL
Fenitoină	40-79 µmol/L	10-20 µg/mL	>158 µmol/L	>40 µg/mL
Fenitoină liberă	4,0-7,9 µg/mL	1-2 µg/mL	>13,9 µg/mL	>3,5 µg/mL
% liberă	0,08-0,14	8-14%		
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	>258 µmol/L	>60 µg/mL
Flecainidă	0,5-2,4 µmol/L	0,2-1,0 µg/mL	>3,6 µmol/L	>1,5 µg/mL
Gentamicină				
Nivel inferior	0,0-4,2 µmol/L	0,0-2,0 µg/mL	>42 µmol/L	>2 µg/mL
Nivel superior	10-21 µmol/L	5-10 µg/mL	>25 µmol/L	>12 µg/mL
Heroină (diacetil morfină)			>700 µmol/L	>200 ng/mL (ca morfină)
Ibuprofen	49-243 µmol/L	10-50 µg/mL	>970 µmol/L	>200 µg/mL
Imipramină (și metaboliți)				
Desimipramină	375-1130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Imipramină + desimipramină – total	563-1130 nmol/L	150-300 ng/mL	>1880 nmol/L	>500 ng/mL
Lamotrigină	11,7-54,7 µmol/L	3-14 µg/mL	>58,7 µmol/L	>15 µg/mL
Lidocaină	5,1-21,3 µmol/L	1,2-5,0 µg/mL	>38,4 µmol/L	>9,0 µg/mL
Litiu	0,5-1,3 mmol/L	0,5-1,3 meq/L	>2 mmol/L	>2 meq/L
Metadonă	1,0-3,2 µmol/L	0,3-1 µg/mL	>6,5 µmol/L	>2 µg/mL
Metamfetamină	0,07-0,34 µmol/L	0,01-0,05 µg/mL	>3,35 µmol/L	>0,5 µg/mL
Metanol			>6 mmol/L	>20 mg/dL
Metotrexat				
Doză mică	0,01-0,1 µmol/L	0,01-0,1 µmol/L	>0,1 mmol/L	>0,1 mmol/L
Doză mare (24 de ore)	<5,0 µmol/L	<5,0 µmol/L	>5,0 µmol/L	>5,0 µmol/L
Doză mare (48 de ore)	<0,50 µmol/L	<0,50 µmol/L	>0,5 µmol/L	>0,5 µmol/L
Doză mare (72 de ore)	<0,10 µmol/L	<0,10 µmol/L	>0,1 µmol/L	>0,1 µmol/L
Morfină	232-286 µmol/L	65-80 ng/mL	>720 µmol/L	>200 ng/mL
Nitroprusiat (ca tiocianat)	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
Nortriptilină	190-569 nmol/L	50-150 ng/mL	>1900 nmol/L	>500 ng/mL
Primidonă și metaboliți				
Primidonă	23-55 µmol/L	5-12 µg/mL	>69 µmol/L	>15 µg/mL
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	>215 µmol/L	>50 µg/mL
Procainamidă				
Procainamidă	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	>43 µmol/L	>10 µg/mL
NAPA (*N*-acetilprocainamidă)	22-72 µmol/L	6-20 µg/mL	>126 µmol/L	>35 µg/mL
Salicilați	145-2100 µmol/L	2-29 mg/dL	>2900 µmol/L	>40 mg/dL
Sirolimus				
Transplant renal	4,4-15,4 nmol/L	4-14 ng/mL	>16 nmol/L	>15 µng/mL
Tacrolimus (FK 506)				
Cord				
Inițiere	19-25 nmol/L	15-20 ng/mL		
Întreținere	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL		

(continuare pe pagina următoare)

TABELUL 3

MONITORIZAREA NIVELURILOR TOXICE ȘI TERAPEUTICE ALE MEDICAMENTELOR *(CONTINUARE)*

	INTERVAL TERAPEUTIC		NIVEL TOXIC	
MEDICAMENT	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Rinichi și ficat	12-19 nmol/L	10-15 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL
Inițiere				
Întreținere	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL
Teofilină	56-111 µg/mL	10-20 µg/mL	>168 µg/mL	>30 µg/mL
Tiocianat				
După perfuzie cu nitroprusiat	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
Fumători	52-206 µmol/L	3-12 µg/mL		
Nefumători	17-69 µmol/L	1-4 µg/mL		
Tobramicină				
Nivel inferior	0,0-4,3 µg/L	0-2 µg/mL	>4,3 µg/L	>2 µg/mL
Nivel superior	11-22 µg/L	5-10 µg/mL	>26 µg/L	>12 µg/mL
Vancomicină				
Nivel inferior	3,5-10,4 µmol/L	5-15 µg/mL	>14 µmol/L	>20 µg/mL
Nivel superior	14-28 µmol/L	20-40 µg/mL	>55 µmol/L	>80 µg/mL

TABELUL 4

VITAMINE ȘI OLIGOMINERALE

		VALORI DE REFERINȚĂ	
SPECIMEN	**ANALIZĂ**	**UNITĂȚI SI**	**UNITĂȚI CONVENȚIONALE**
Aluminiu	S	<0,2 µmol/L	<5,41 µg/L
Arsenic	SI	0,03-0,31 µmol/L	2-23 µg/L
Cadmiu	SI	<44,5 nmol/L	<5,0 µg/L
Coenzima Q10 (ubiquinonă)	P	433-1532 µg/L	433-1532 µg/L
Beta-caroten	S	0,07-1,43 µmol/L	4-77 µg/dL
Cupru	S	11-22 µmol/L	70-140 µg/dL
Acid folic	H	340-1020 nmol/L celule	150-450 ng/mL celule
Acid folic	S	12,2-40,8 nmol/L	5,4-18,0 ng/mL
Plumb (adult)	S	<0,5 µmol/L	<10 µg/dL
Mercur	SI	3,0-294 nmol/L	0,6-59 µg/L
Seleniu	S	0,8-2,0 umol/L	63-160 µg/L
Vitamina A	S	0,7-3,5 µmol/L	20-100 µg/dL
Vitamina B_1 (tiamină)	S	0-75 nmol/L	0-2 µg/dL
Vitamina B_2 (riboflavină)	S	106-638 nmol/L	4-24 µg/Ld
Vitamina B_6	P	20-121 nmol/L	5-30 µg/mL
Vitamina B_{12}	S	206-735 pmol/L	279-996 pg/mL
Vitamina C (acid ascorbic)	S,	23-57 µmol/L	0,4-1,0 mg/mL
Vitamina D_3, 1,25-hidroxi, total	S, P	36-180 pmol/L	15-75 pg/mL
Vitamina D_3, 0,25-hidroxi, total	P	75-250 nmol/L	30-100 ng/mL
Vitamina E	S	12-42 µmol/L	5-18 µg/mL
Vitamina K	S	0,29-2,64 nmol/L	0,13-1,19 ng/mL
Zinc	S	11,5-18,4 µmol/L	75-120 µg/dL

Abrevieri: H, hematii; P, plasmă; S, ser; SI, sânge integral.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 5

CLASIFICAREA COLESTEROLULUI LDL, TOTAL, HDL

LDL-colesterol	
< 70 mg/dL	Opțiune terapeutică pentru pacienții cu risc foarte înalt
> 100 mg/dL	Optim
100-129 mg/dL	Aproape optim/mai crescut față de optim
130-159 mg/dL	Crescut la limită
160-189 mg/dL	Crescut
≥ 190 mg/dL	Foarte crescut
Colesterol total	
< 200 mg/dL	De dorit
200-230 mg/dL	Crescut la limită
≥ 240 mg/dL	Crescut
HDL-colesterol	
< 40 mg/dL	Scăzut
≥ 60 mg/dL	Crescut

Abrevieri: LDL, lipoproteine cu densitate mică; HDL, lipoproteine cu densitate mare.

Sursă: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2001; 285:2486–97. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. SM Grundy et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program: Circulation 110:227, 2004.

VALORILE DE REFERINȚĂ PENTRU ANALIZE SPECIFICE

TABELUL 6

LICHIDUL CEFALORAHIDIAN[a]

CONSTITUENT	INTERVALUL DE REFERINȚĂ: UNITĂȚI SI	INTERVALUL DE REFERINȚĂ: UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Amoniac	15-47 µmol/L	25-80 µg/dL
Creatinină	44-168 µmol/L	0,5-1,9 mg/dl
Electroliți		
Sodiu	137-145 mmol/L	137-145 meq/L
Potasiu	2,7-3,9 mmol/L	2,7-3,9 meq/L
Calciu	1,0-1,5 mmol/L	2,1-3,0 meq/L
Magneziu	1,0-1,2 mmol/L	2,0-2,5 meq/L
Clor	116-122 mmol/L	116-122 meq/L
Concentrația CO_2	20-24 mmol/L	20-24 meq/L
Glucoză	2,22-3,89 mmol/L	40-70 mg/dl
Hematii	0	0
Lactat	1-2 mmol/L	10-20 mg/dl
Leucocite		
Diferențiale		
Limfocite	60-70%	
Monocite	30-50%	
Neutrofile	Absente	
Totale	0-5 celule mononucleare pe µL	
Osmolaritate	292-297 mmol/kg apă	292-297 mOsm/L
P_{CO_2}	6-7 kPa	45-49 mmHg
pH	7,31-7,34	
Presiunea LCR		50-180 mmH_2O
Proteină mielinică de bază	<4 µg/L	
Proteine totale:		
Lombar	0,15-0,5 g/L	15-50 mg/dl
Cisternal	0,15-0,25 g/L	15-25 mg/dl
Ventricular	0,06-0,15 g/L	6-15 mg/dl
Albumină	0,066-0,442 g/L	6,6-44,2 mg/dl
IgG	0,009-0,057 g/L	0,9-5,7 mg/dl
Indicele IgG[b]	0,29-0,59	
Benzi oligoclonale (OGB)	<2 benzi oligoclonale absente în proba de ser	
Volumul LCR (adult)	~ 150 mL	

[a] Deoarece concentrațiile lichidului cefalorahidian sunt valori de echilibru, este recomandată măsurarea simultană a acelorași parametri în plasma sangvină. Totuși, există un timp de latență până la atingerea echilibrului, iar nivelurile cefalorahidiene ale constituenților plasmatici, care pot fluctua rapid (precum glucoza plasmatică), pot să nu atingă valori stabile decât după o perioadă de latență semnificativă.

[b] Indice IgG = IgG LCR (mg/dL) x albumină serică (g/dL)IgG seric (g/dL) x albumina LCR (mg/dL).

TABELUL 7A

NUMĂRUL CELULELOR NUCLEATE DIFERENȚIATE DIN ASPIRATELE[a] DE MĂDUVĂ OSOASĂ

	INTERVALUL OBSERVAT (%)	INTERVALUL 95% (%)	MEDIA (%)
Celule blastice	0-3,2	0-3,0	1,4
Promielocite	3,6-13,2	3,2-12,4	7,8
Mielocite neutrofile	4-21,4	3,7-10,0	7,6
Mielocite eozinofile	0-5,0	0-2,8	1,3
Metamielocite	1-7,0	2,3-5,9	4,1
Neutrofile			
Bărbați	21,0-45,6	21,9-42,3	32,1
Femei	29,6-46,6	28,8-45,9	37,4
Eozinofile	0,4-4,2	0,3-4,2	2,2
Eozinofile plus mielocite eozinofile	0,9-7,4	0,7-6,3	3,5
Bazofile	0-0,8	0-0,4	0,1
Eritroblaști			
Bărbați	18,0-39,4	16,2-40,1	28,1
Femei	14,0-31,8	13,0-32,0	22,5
Limfocite	4,6-22,6	6,0-20,0	13,1
Plasmocite	0-1,4	0-1,2	0,6
Monocite	0-3,2	0-2,6	1,3
Macrofage	0-1,8	0-1,3	0,4
Raport M/E			
Bărbați	1,1-4,0	1,1-4,1	2,1
Femei	1,6-5,4	1,6-5,2	2,8

[a] Pe baza aspiratelor de măduvă osoasă obținute de la 50 de voluntari sănătoși (30 de bărbați și 20 de femei).
Abreviere: M:E, raport mieloid/eritroid
Sursă: B. J. Bain: *Br J Haematol*, 94:206, 1996

TABELUL 7B

CELULARITATEA MĂDUVEI OSOASE

VÂRSTĂ	INTERVAL OBSERVAT	95% DIN INTERVAL	MEDIE
Sub 10 ani	59,0-95,1%	72,9-84,7%	78,8%
10-19 de ani	41,5-86,6%	59,2-69,4%	64,3%
20-29 de ani	32,0-83,7%	54,1-61,9%	58,0%
30-39 de ani	30,3-81,3%	41,1-54,1%	47,6%
40-49 de ani	16,3-75,1%	43,5-52,9%	48,2%
50-59 de ani	19,7-73,6%	41,2-51,4%	46,3%
60-69 de ani	16,3-65,7%	40,8-50,6%	45,7%
70-79 de ani	11,3-47,1%	22,6-35,2%	28,9%

Sursă: După R. J. Hartsock et al.: *Am J Clin Pathol*, 43:226, 1965

TABELUL 8

ANALIZELE DIN MATERIILE FECALE

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Acizi grași	0-21 mmol/zi	0-6 g/kg/24 h
Alfa-1-antitripsină	≤540 mg/L	≤54 mg/dL
Apă	<0,75	<75%
Azot	<178 mmol/zi	<2,5 g/24 h
Cantitate	0,1-0,2 kg/zi	100-200 g/24 h
Coproporfirină	611-1832 nmol/zi	400-1200 µg/24 h
Leucocite	Absente	Absente
Lipide		
Adult		<7 g/zi
Adult cu dietă fără grăsimi		<4 g/zi
Osmolaritate	280-325 mosmol/kg	280-325 mosmol/kg
pH	7,0-7,5	
Potasiu	14-102 mmol/zi	14-102 mmol/L
Sânge ocult	Negativ	Negativ
Sodiu	7-72 mmol/L	7-72mmol/L
Tripsină		20-95 U/g
Urobilinogen	85-510 µmol/zi	50-300 mg/24 h
Uroporfirine	12-48 nmol/zi	10-40 µ/24 h

Sursă: Adaptat după F. T. Fishvach, M. B. Dunning III: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 9

ANALIZELE DIN URINĂ ȘI TESTELE FUNCȚIONALE RENALE

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
17-cetosteroizi	3-12 mg/zi	3-12 mg/zi
Acid 5-hidroxiindolacetic (5-HIAA)	0-78,8 µmol/zi	0-15 mg/zi
Acid uric (dietă normală)	1,49-4,76 mmol/zi	250-800 mg/zi
Acid vanilmandelic (AVM)	<30 µmol/zi	<6 mg/zi
Aciditate titrabilă	20-40 mmol/zi	20-40 mmol/zi
Aldosteron	Dietă normală: 6-25 µg/zi	Dietă normală: 6-25 µg/zi
	Dietă hiposodată:17-44 µg/zi	Dietă hiposodată:17-44 µg/zi
	Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 µg/zi	Dietă cu conținut mare de sare: 0-6 µg/zi
Aluminiu	0,19-1,11 µmol/L	5-30 µg/L
Amilază		4-400 U/L
Amoniac	30-50 mmol/zi	30-50 meq/zi
Arsenic	0,07-0,67 µmol/zi	5-50 µg/zi
Beta$_2$-microglobulină	0-160 µg/L	0-160 µg/L
Calciu (calciu în dietă 10 mEq/zi sau 200 mEq/zi)	<7,5 mmol/zi	<300 mg/zi
Cetone (acetonă)	Negativ	Negativ
Citrat	320-1 240 mg/zi	320-1240 mg/zi
Clor	140-250 mmol/zi	140-250 mmol/zi
Coproporfirine (tip I și III)	0-20 µmol/mol creatinină	0-20 µmol/mol creatinină
Cortizol liber	55-193 nmol/zi	20-70 µg/zi
Creatină, ca creatinină		
Bărbați	<380 µmol/zi	<50 mg/zi
Femei	<760 µmol/zi	<100 mg/zi
Creatinină	8,8-14 mmol/zi	1,0-1,6 g/zi
Cupru	<0,95 µmol/zi	<60 µg/zi
Densitate specifică		
După 12 ore de aport de apă deliberat	≤1,003	≤1,003
După 12 ore de restricție lichidiană	>1,025	>1,025
Dopamină	392-2876 nmol/zi	60-440 µg/zi
Eozinofile	<100 eozinofile/mL	<100 eozinofile/mL
Epinefrină	0-109 nmol/zi	0-20 µg/zi
Fosfat (fosfor) (variază cu aportul)	12,9-42,0 mmol/zi	400-1300
Glucoză (metoda cu glucozo-oxidază)	0,3-1,7 mmol/zi	50-300 mg/zi
Hidroxiprolină	53-328 µmol/zi	35-328 µmol/zi
Iod în probă de urină		
Clasificarea OMS a deficitului de iod:		
Deficit sever	<20 µg/L	<20 µg/L
Deficit moderat	20-49 µg/L	20-49 µg/L
Deficit ușor	50-100 µg/L	50-100 µg/L
Fără deficit	>100 µg/L	>100 µg/L
Metanefrine		
Metanefrină	30-350 µg/zi	30-350 µg/zi
Normetanefrină	50-650 µg/zi	50-650 µg/zi
Microalbumină		
Albuminurie clinică	>0,3 g/zi	>300 mg/zi
Microalbuminurie	0,03-0,30 g/zi	30-300 mg/zi
Normal	0,0-0,03 g/zi	0-30 mg/zi
Norepinefrină	89-473 nmol/zi	15-80 µg/zi

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
N-telopeptid (cross-linkat), NTx		
Bărbați	21-83 nmol BCE/mmol creatinină	21-83 nmol BCE/mmol creatinină
Femei premenopauză	17-94 nmol BCE/mmol creatinină	17-94 nmol BCE/mmol creatinină
Femei postmenopauză	26-124 nmol BCE/mmol creatinină	26-124 nmol BCE/mmol creatinină
(BCE = echivalent colagen osos)		
Osmolaritate	100-800 mOsm/kg	100-800 mOsm/kg
Oxalat		
Bărbați	80-500 µmol/zl	7-44 mg/zi
Femei	45-350 µmol/zi	4-31 mg/zi
pH	5,0-9,0	5,0-9,0
Porfobilinogen	Nu	Nu
Potasiu (variază cu aportul)	25-100 mmol/zl	25-100
Proteine	<0,15 g/zi	<150
Proteinele Bence-Jones, urină, test calitativ	Neaplicabil	Nedectabile
Proteinele Bence-Jones, urină, test cantitativ		
Kappa libere	1,4-24,2 mg/L	0,14-2,42 mg/dL
Lambda libere	0,2-6,7 mg/L	0,02-0,67 mg/dL
Raport K/L	2,04-10,37	2,04-10,37
Raport clearance amilază/clearance creatinină [(Cl_{am}/Cl_{cr}) x 100]	1-5	1-5
Raport microalbumină/creatinină		
Albuminurie clinică	>34 g/mol creatinină	>300 µg/mg creatinină
Microalbuminurie	3,4-34 g/mol creatinină	30-300 µg/mg creatinină
Normal	0-3,4 g/mol creatinină	0-30 µg/mg creatinină
Raport proteine/creatinină	Bărbați: 15-68 mg/g	Bărbați: 15-68 mg/g
	Femei: 10-107 mg/g	Femei: 10-107 mg/g
Rata de filtrare glomerulară	>60 mL/min/1,73 m^3	>60 mL/min/1,73 m^3
	Pentru afroamericani, rezultatul se multiplică cu 1,21	Pentru afroamericani, rezultatul se multiplică cu 1,21
Reabsorbția tubulară (fosfor)	0,79-0,94 din încărcătura filtrată	79-94 % din încărcătura filtrată
Sediment		
Eritrocite	0-2/câmp de putere mare	
Leucocite	0-2/câmp de putere mare	
Bacterii	Nu	
Cristale	Nu	
Celule vezicale	Nu	
Celule scuamoase	Nu	
Celule tubulare	Nu	
Cilindri epiteliali	Nu	
Cilindri mari	Nu	
Cilindri granulari	Nu	
Cilindri hialini	0-5/câmp de putere mică	
Cilindri hematici	Nu	
Cilindri ceroși	Nu	
Cilindri leucocitari	Nu	
Sodiu (variază în funcție de aport)	100-260 mmol/zi	100-260 meq/zi
Uree	214-607 mmol/zi	6-17 g/zi

TABELUL 10

PRESIUNILE NORMALE ÎN CORD ȘI VASELE MARI

PRESIUNE (mmHg)	MEDIE	INTERVAL
Atriul drept		
Medie	2,8	1-5
Unda a	5,6	2,5-7
Unda c	3,8	1,5-6
Unda x	1,7	0-5
Unda v	4,6	2-7,5
Unda y	2,4	0-6
Ventriculul drept		
Sistolică maximă	25	17-32
Telediastolică	4	1-7
Artera pulmonară		
Medie	15	9-19
Sistolică maximă	25	17-32
Telediastolică	9	4-13
Artera pulmonară blocată		
Medie	9	4,5-13
Atriul stâng		
Medie	7,9	2-12
Unda a	10,4	4-16
Unda v	12,8	6-21
Ventriculul stâng		
Sistolică maximă	130	90-140
Telediastolică	8,7	5-12
Artera brahială		
Medie	85	70-105
Sistolică maximă	130	90-140
Telediastolică	70	60-90

Sursă: Reprodusă din: MJ Kern, *The Cardiac Catheterization Handbook*, 4th ed. Philadelphia, Mosby, 2003.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 10

PRESIUNILE NORMALE ÎN CORD ȘI VASELE MARI

PRESIUNE (mmHg)	MEDIE	INTERVAL
Atriul drept		
Medie	2,8	1-5
Unda a	5,6	2,5-7
Unda c	3,8	1,5-6
Unda x	1,7	0-5
Unda v	4,6	2-7,5
Unda y	2,4	0-6
Ventriculul drept		
Sistolică maximă	25	17-32
Telediastolică	4	1-7
Artera pulmonară		
Medie	15	9-19
Sistolică maximă	25	17-32
Telediastolică	9	4-13
Artera pulmonară blocată		
Medie	9	4,5-13
Atriul stâng		
Medie	7,9	2-12
Unda a	10,4	4-16
Unda v	12,8	6-21
Ventriculul stâng		
Sistolică maximă	130	90-140
Telediastolică	8,7	5-12
Artera brahială		
Medie	85	70-105
Sistolică maximă	130	90-140
Telediastolică	70	60-90

Sursă: Reprodusă din: MJ Kern, *The Cardiac Catheterization Handbook*, 4th ed. Philadelphia, Mosby, 2003.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 11

TESTELE FUNCȚIONALE CIRCULATORII

TEST	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI (INTERVAL)	UNITĂȚI CONVENȚIONALE (INTERVAL)
Aportul maxim de oxigen	35 mL/min (20-60 mL/min)	35 mL/min (20-60 mL/min)
Debitul cardiac (Fick)	2,5-3,6 L/m^{2}de suprafață corporală pe minut	2,5-3,6 L/m^{2}de suprafață corporală pe minut
Fracția de ejecție: volumul sistolic/volumul telediastolic (VS/VTD)	0,67±0,08 (0,55-0,78)	0,67±0,08 (0,55-0,78)
Gradientul arteriovenos de oxigen	30-50 mL/L	30-50 mL/L
Indicii de contractilitate		
Maxim ventricular stâng *dp/dt* (*dp/dt*)	220 kPa/s (176-250 kPa/s)	1650 mmHg/s (1320-1880 mmHg/s)
DP când DP = 5, kPa	(37,6±12,2)/s	(37,6±12,2)/s
(40 mmHg) (DP, presiune VS dezvoltată)		
Fracția de ejecție sistolică medie relativă (angiografie)	3,32±0,84 volum telediastolic pe secundă	3,32±0,84 volum telediastolic pe secundă
Velocitatea medie a scurtării fibrelor circumferențiale (angiografie)	1,83±0,56 circumferințe pe secundă	1,83±0,56 circumferințe pe secundă
Rezistența vasculară pulmonară	2-12 (kPa·s)/L	20-130 (dyn·s)/cm^5
Rezistența vasculară sistemică	77-150 (kPa·s)/L	770-1600 (dyn·s)/cm^5
Travaliul ventriculului stâng		
Indicele travaliului sistolic	50±20,0 (g·m)/m^2 (30-110)	50±20,0 (g·m)/m^2 (30-110)
Indicele contracției pe minut a ventriculului stâng	1,8-6,6 [(kg·m)/m^2]/min	1,8-6,6 [(kg·m)/m^2]/min
Indicele consumului de oxigen	110-150 mL	110-150 mL
Volumul telediastolic	70±20,0 mL/m^2 (60-88 mL/m^2)	70±20,0 mL/m^2 (60-88 mL/m^2)
Volumul telesistolic	25±5,0 mL/m^2 (20-33 mL/m^2)	25±5,0 mL/m^2 (20-33 mL/m^2)

Sursă: E. Braunwald et al: *Heart Disease*, 6th ed., Philadelphia, W. B. Saunders Co., 2001

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12

VALORILE NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI

	FEMEI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL	BĂRBAȚI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL
Dimensiunile ventriculare stângi								
Grosimea septului, cm	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Grosimea peretelui posterior, cm	0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7
Diametrul diastolic, cm	3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	≥6,2	4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	≥6,9
Diametrul diastolic/ASC, cm/m^2	2,4-3,2	3,3-3,4	3,5-3,7	≥3,8	2,2-3,1	3,2-3,4	3,5-3,6	≥3,7
Diametrul diastolic/înălțime, cm/m	2,5-3,2	3,3-3,4	3,5-3,6	≥3,7	2,4-3,3	3,4-3,5	3,6-3,7	≥3,8
Volumele ventriculare stângi								
Diastolic, mL	56-104	105-117	118-130	≥131	67-155	156-178	179-201	≥202
Diastolic/ASC, mL/m^2	35-75	76-86	87-96	≥97	35-75	76-86	87-96	≥97
Sistolic, mL	19-49	50-59	60-69	≥70	22-58	59-70	71-82	≥83
Sistolic/BSA, mL/m^2	dec.30	31-36	37-42	≥43	12-30	31-36	37-42	≥43
Masa ventriculului stâng, metoda 2D								
Masa, g	66-150	151-171	172-182	≥183	96-200	201-227	228-254	≥255
Masa/ASC, g/m^2	44-88	89-100	101-112	≥113	50-102	103-116	117-130	≥131
Funcția ventriculară stângă								
Scurtarea fracțională endocardică (%)	27-45	22-26	17-21	≤16	25-43	20-24	15-19	≤14
Scurtarea fracțională a peretelui (%)	15-23	13-14	11-12	≤10	14-22	12-13	10-11	≤9
Fracția de ejecție, metoda 2D (%)	≥55	45-54	30-44	≤29	≥55	45-54	30-44	≤29
Dimensiunile cordului drept (cm)								
Diametrul bazal VD	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	≥3,9	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	≥3,9
Diametrul mediu VD	2,7-3,3	3,4-3,7	3,8-4,1	≥4,2	2,7-3,3	3,4-3,7	3,8-4,1	≥4,2
Distanța bază-apex	7,1-7,9	8,0-8,5	8,6-9,1	≥9,2	7,1-7,9	8,0-8,5	8,6-9,1	≥9,2
Diametrul TFVD deasupra valvei aortice	2,5-2,9	3,0-3,2	3,3-3,5	≥3,6	2,5-2,9	3,0-3,2	3,3-3,5	≥3,6
Diametrul TFVD deasupra valvei pulmonare	1,7-2,3	2,4-2,7	2,8-3,1	≥3,2	1,7-2,3	2,4-2,7	2,8-3,1	≥3,2
Diametrul arterei pulmonare sub valva pulmonară	1,5-2,1	2,2-2,5	2,6-2,9	≥3,0	1,5-2,1	2,2-2,5	2,6-2,9	≥3,0
Dimensiunile și funcția ventriculului drept în secțiunea 4 camere								
Aria diastolică, cm^2	11-28	29-32	33-37	≥38	11-28	29-32	33-37	≥38
Aria sistolică, cm^2	7,5-16	17-19	20-22	≥23	7,5-16	17-19	20-22	≥23
Modificare fracțională a ariei, %	32-60	25-31	18-24	≤17	32-60	25-31	18-24	≤17

(continuare pe pagina următoare)

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12

VALORILE NORMALE ALE MĂSURĂTORILOR ECOCARDIOGRAFICE LA ADULȚI *(CONTINUARE)*

	FEMEI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL	BĂRBAȚI INTERVALUL DE REFERINȚĂ	UȘOR ANORMAL	MODERAT ANORMAL	SEVER ANORMAL
Dimensiunile atriilor								
Diametrul AS, cm	2,7-3,8	3,9-4,2	4,3-4,6	≥4,7	3,0-4,0	4,1-4,6	4,7-5,2	≥5,3
Diametrul AS/ASC, cm/m²	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥3,0	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	≥3,0
Axa mică a AD, cm	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	≥5,5	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	≥5,5
Axa mică a AD/ASC, cm/m²	1.7-2.5	2,6-2,8	2,9-3,1	≥3,2	1,7-2,5	2,6-2,8	2,9-3,1	≥3,2
Aria AS, cm²	<20	20-30	30-40	≥41	<20	20-30	30-40	≥41
Volumul AS, mL	22-52	53-62	63-72	≥73	18-58	59-68	69-78	≥79
Volumul AS/ASC, mL/m²	16-28	29-33	34-39	≥40	16-28	29-33	34-39	≥40
Stenoza aortică, clasificare în funcție de gravitate								
Viteza jetului aortic, m/s		2,6-2,9	3,0-4,0	>4,0		2,6-2,9	3,0-4,0	>4,0
Gradientul mediu, mmHg		<20	20-40	>40		<20	20-40	>40
Aria valvei, cm²		>1,5	1,0-1,5	<1,0		>1,5	1,0-1,5	<1,0
Aria valvei indexată, cm²/m²		>0,85	0,60-0,85	<0,6		>0,85	0,60-0,85	<0,6
Raportul vitezei		>0,50	0,25-0,50	<0,25		>0,50	0,25-0,50	<0,25
Stenoza mitrală, clasificare în funcție de gravitate								
Aria valvei, cm²		>1,5	1,0-1,5	<1,0		>1.5	1,0-1,5	<1,0
Gradientul mediu, mmHg		<5	5-10	>10		<5	5-10	>10
Presiunea arterei pulmonare, mmHg		<30	30-50	>50		<30	30-50	>50
Insuficiența aortică, indici de gravitate								
Lățimea venei contractate		<0,30	0,30-0,60	≥0,60		<0,30	0,30-0,60	≥0,60
Lățime jet/lățime TFVS		<25	25-64	≥65		<25	25-64	≥65
Jet AT/TFVS AT, %		<5	5-59	≥60		<5	5-59	≥60
Volum de regurgitație, mL/bătaie		<30	30-59	≥60		<30	30-59	≥60
Fracție de regurgitație, %		<30	30-49	≥50		<30	30-49	≥50
Suprafața efectivă a orificiului de regurgitație, cm²		<0,10	0,10-0,29	≥0,30		<0,10	0,10-0,29	≥0,30
Insuficiența mitrală, indici de gravitate								
Lățimea venei contractate, cm		<0,30	0,30-0,69	≥0,70		<0,30	0,30-0,69	≥0,70
Volum de regurgitație, mL/bătaie		<30	30-59	≥60		<30	30-59	≥60
Fracție de regurgitație, %		<30	30-49	≥50		<30	30-49	≥50
Suprafața efectivă a orificiului de regurgitație, cm²		<0,20	0,20-0,39	≥0,40		<0,20	0,20-0,39	≥0,40

Abrevieri: ASC, aria suprafeței corporale; AT, aria transversală; TFVS, tractul de flux ventricular stâng; TFVD, tractul de flux ventricular drept.
Sursă: valori adaptate după: American Society of Echocardiology, Guidelines and Standards. *http://www.asecho.org/i4a/pages/index.cfm?pageid = 3317.* Accesat în 23 februarie 2010.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 13

REZUMATUL VALORILOR UTILE ÎN FIZIOLOGIA PULMONARĂ

	SIMBOL	VALORI TIPICE: BĂRBAȚI, 40 DE ANI, 75 kg, 175 cm	VALORI TIPICE: FEMEI, 40 DE ANI, 60 kg, 160 cm
Mecanica pulmonară			
Complianța pulmonară			
Complianța dinamică la 20 de respirații pe minut	C dyn 20	0,25±0,05 L/cmH_2O	
Complianța plămânilor (statică)	C_P	0,2 L cmH_2O	
Complianța plămânilor și a toracelui	C (L + T)	0,1 L cmH_2O	
Presiunea de recul static la capacitatea pulmonară totală	P_{ST}CPT	25±5 cmH_2O	
Presiuni respiratorii statice maximale			
Presiunea expiratorie maximă	PRM (MEP)	>200 cmH_2O	>140 cmH_2O
Presiunea inspiratorie maximă	PIM (MIP)	>110 cmH_2O	>70 cmH_2O
Rezistența la fluxul de aer			
Conductanța specifică	Sgaw	>0,13 cmH_2O/s	
Rezistența căilor respiratorii	R_{aw}	<2,5 (cmH_2O/s)/L	
Rezistența pulmonară	RL (R_L)	<3,0 (cmH_2O/s)/L	
Spirometrie – curbe flux-volum			
Fluxul expirator maxim la 50% din capacitatea vitală expirată	V_{max} 50 (FEF 50%)	5,0 L/s	4,0 L/s
Fluxul expirator maxim la 75% din capacitatea vitală expirată	V_{max} 75 (FEF 75%)	2,1 L/s	2,0 L/s
Spirometrie – curbe volum-timp			
Capacitate vitală forțată	CVF (FVC)	5,0 L	3,4 L
Fluxul expirator maxim	MMEF (FEF 25-75)	4,1 L/s	3,2 L/s
Rata fluxului expirator maxim	MEFR (FEF 200-1200)	9,0 L/s	6,1 L/s
VEMS/CVF (FEV_1/FVC)	VEMS%	80%	78%
Volum expirator maxim într-o secundă	VEMS (FEV_1)	4,0 L	2,8 L
Volume pulmonare			
Capacitatea inspiratorie	CI (IC)	3,7 L	2,3 L
Capacitatea pulmonară totală	CPT (TLC)	6,9 L	4,9 L
Capacitatea reziduală funcțională	CRF (FRC)	3,3 L	2,6 L
Capacitatea vitală	CV (VC)	5,0 L	3,4 L
Volumul expirator de rezervă	VER (ERV)	1,4 L	1,1 L
Volumul rezidual	VR (RV)	1,9 L	1,5 L
Schimbul de gaze (la nivelul mării)			
Bicarbonatul arterial	HCO^-_3	24+2 meq/L	
Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon (o singură respirație)	DP_{CO}	37 mL CO/min/mmHg 27 mL CO/mmHg	
Excesul de baze	EB (BE)	0±2 meq/L	
Gradientul O_2 alveolar-arterial	P (A-a) AO_2	≤2,7 kPa ≤20 kPa (≤24 mmHg)	
pH-ul sângelui arterial	pH	7,40±0,02	
Presiunea arterială a CO_2	$PaCO_2$	5,3±0,3 kPa (40±2 mmHg)	
Presiunea arterială a O_2	PaO_2	12,7±0,7 kPa (95±5 mmHg)	
Saturația arterială a O_2	SaO_2	0,97±0,02 (97±2%)	
Spațiul mort fiziologic, raportul spațiu mort/volumul curent	V_M/V_C		
Efort		≤20 % V_T	
Repaus		≤35 % V_T	
Volumul spațiului mort	V_M (V_D)	2 ml/kg greutate corporală	

Sursă: A. H. Morris et al.: *Clinical Pulmonary Function Testing. A manual of Uniform Laboratory Procedures*, 2nd ed. Salt Lake City, Utah, Intermountain Thoracic Society, 1984.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 14

TESTELE GASTROINTESTINALE

TEST	REZULTATE	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Teste de absorbție		
D-xiloză: 25 g xiloză administrată oral în soluție apoasă, dimineața, à jeun		
Urina, colectată în următoarele 5 ore	25% din doza ingerată	25% din doza ingerată
Ser, la 2 ore după administrare	2,0-3,5 mmol/L	30-52 mg/dL
Vitamina A: se ia o probă de sânge à jeun și se administrează oral 200 000 de unități de vitamina A uleioasă	În 3-5 ore, nivelul seric trebuie fie dublu față de nivelul à jeun	În 3-5 ore, nivelul seric trebuie să fie dublu față de nivelul à jeun
Testul la bentiromid (funcția pancreatică): se administrează per os 500 mg de bentiromid (chymex); se măsoară acidul *p*-aminobenzoic în:		
Plasmă		>3,6 (± 1,1) µg/mL la 90 de minute
Urină	> 50% recuperat în 6 ore	> 50% recuperat în 6 ore
Sucul gastric		
Volumul		
24 de ore	2-3 L	2-3 L
Noctum	600-700 mL	600-700 mL
Bazal, à jeun	30-70 mL/h	30-70 mL/h
Reacția		
pH	1,6-1,8	1,6-1,8
Aciditatea titrabilă a sucului gastric à jeun	4-9 µmol/s	15-35 meq/h
Debitul de acid		
Bazal		
Femei (medie ± 1 DS)	0,6 ± 0,5 µmol/s	2,0 ± 1,8 meq/h
Bărbați (medie ± 1 DS)	0,8 ± 0,6 µmol/s	3,0 ± 2,0 meq/h
Maximal (după administrare s.c. de fosfat acid de histamină, 0,004 mg/kgc și precedată de 50 mg prometazină sau după betazol, 1,7 mg/kgc, sau pentagastrin 6 µg/kgc)		
Femei (medie ± 1 DS)	4,4 ± 1,4 µmol/s	16 ± 5 meq/h
Bărbați (medie ± 1 DS)	6,4 ± 1,4 µmol/s	23 ± 5 meq/h
Raportul debit acid bazal/ debit acid maximal	≤ 0,6	≤ 0,6
Gastrina serică	0-200 µg/L	0-200 pg/L
Testul la secretină (funcția pancreasului exocrin): 1 unitate/kg corp, *i.v.*		
Volumul (sucul pancreatic) în 80 de minute	> 2,0 mL/kg	> 2,0 mL/kg
Concentrația bicarbonatului	> 80 mmol/L	> 80 meq/L
Debitul bicarbonatului în 30 de minute	> 10 mmol	> 10 meq/L

Scanned with OKEN Scanner

DIVERSE

TABELUL 15
LICHIDELE CORPORALE ȘI ALTE DATE GLOBALE

	VALORI DE REFERINȚĂ	
	UNITĂȚI SI	UNITĂȚI CONVENȚIONALE
Lichidele corporale		
Volumul total al lichidelor din organism	50% (în obezitate) -70%	
Intracelulare	30-40% din greutatea corporală	
Extracelulare	20-30% din greutatea corporală	
Sângele		
Volum total		
Bărbați	69 mL/kg de greutate corporală	
Femei	65 mL/kg de greutate corporală	
Volum plasmatic		
Bărbați	39 mL/kg de greutate corporală	
Femei	40 mL/kg de greutate corporală	
Volumul eritrocitar		
Bărbați	30 mL/kg de greutate corporală	1,15-1,21 L/m^2 de suprafață corporală
Femei	25 mL/kg de greutate corporală	0,95-1,00 L/m^2 de suprafață corporală
Indicele de masă corporală	18,5-24,9 kg/m^2	18,5-24,9 kg/m^2

TABELUL 16
UNITĂȚILE DE MĂSURĂ A RADIAȚIILOR

CANTITATE	MĂSURA	UNITĂȚI VECHI	UNITĂȚI SI	NUME SPECIAL PENTRU UNITĂȚI SI (ABREVIERE)	CONVERSIE
Activitate	Rata dezintegrării radioactive	curie (Ci)	Dezintegrări per secundă (dps)	Becquerel (Bq)	1 Ci = 3,7 x 10^{10} Bq 1 mCi = 37 MBq 1 Bq = 2,703 x 10^{-11} Ci
Expunere	Cantitatea de ionizații produse în aerul uscat de radiațiile X sau gamma, per unitate de masă	roentgen (R)	Coulomb per kilogram (C/kg)	niciunul	1 C/kg = 3876 R 1 R = 2,58 x 10^{-4} C/kg 1 mR = 258 pC/kg
Energia cinetică eliberată în aer per unitate de masă	Suma energiilor inițiale ale particulelor încărcate eliberate de radiația ionizantă în aer, per unitate de masă	rad	Joule per kilogram (J/kg)	gray (Gy)	1 Gy = 100 rad 1 rad = 0,01 Gy 1 mrad = 10 μGy
Doza absorbită	Energia depozitată per unitate de masă într-un mediu – în organ/țesut	rad	Joule per kilogram (J/kg)	gray (Gy)	1 Gy = 100 rad 1 rad = 0,01 Gy 1 mrad = 10 μGy
Doza echivalentă	Energia depozitată per unitate de masă într-un mediu – în organ/țesut, ponderată pentru a reflecta tipul (tipurile) de radiație	rem	Joule per kilogram (J/kg)	sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem 1 rem = 0,01 Sv 1 mrem = 10 μSv
Doza efectivă	Energia depozitată per unitate de masă în referință individuală, dublu ponderată pentru a reflecta tipul (tipurile) de radiație și organul (organele) iradiat(e)	rem	Joule per kilogram (J/kg)	sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem 1 rem = 0,01 Sv 1 mrem = 10 μSv

Dr. Danile J. Fink, Dr. Patrick M. Sluss, Dr. James L. Januzzi și Dr. Kent B. Lewandrowski pentru contribuțiile lor la acest capitol în edițiile precedente din *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mulțumiri și Dr. Amudha Palanisamy și Dr. Scott Fink pentru revizia atentă a tabelelor și sugestiile utile.

Scanned with OKEN Scanner

RECAPITULARE ȘI AUTOEVALUARE[a]

Charles Wiener ■ Cynthia D. Brown ■ Anna R. Hemnes

ÎNTREBĂRI

INDICAȚII: alegeți **cel mai bun** răspuns la fiecare întrebare.

1. O persoană în vârstă de 41 de ani, de sex feminin se prezintă la clinică cu un icter apărut în urmă cu o săptămână. Prezintă prurit, icter și urină închisă la culoare; neagă febră, dureri abdominale sau pierderea în greutate. Examenul fizic este normal cu excepția culorii galbene a pielii. Bilirubina totală este de 6,0 mg/dL, iar bilirubina directă este de 5,1 mg/dL. AST este 84 U/L, iar ALT este 92 U/L. Fosfataza alcalină este 662 U/L. CT abdominal este normal. Ecografia abdominală evidențiază în hipocondrul drept o veziculă biliară normală, dar nu se vizualizează canalul biliar comun. Care este următorul pas cel mai adecvat pentru management?

   A. Antibiotice și observație.
   B. Colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP).
   C. Serologie pentru hepatită.
   D. Scanare HIDA.
   E. Serologie pentru anticorpi antimitocondriali.

2. Un bărbat în vârstă de 61 de ani este internat în clinică pentru abdomen mărit de volum. La examenul fizic, descoperiți o ascită și efectuați o paracenteză. Rezultatele arată 300 leucocite/μL cu 35% polimorfonucleare. Nivelul de albumină în lichidul peritoneal este 1,2 g/dL, proteinele 2,0 g/dL, iar trigliceridele – 320 mg/dL. Culturile peritoneale sunt în lucru. Albumina serică este de 2,6 g/dL. Care dintre următoarele diagnostice este cel mai probabil?

   A. Insuficiență cardiacă congestivă.
   B. Tuberculoză peritoneală.
   C. Carcinomatoză peritoneală.
   D. Ascită chiloasă.
   E. Peritonită bacteriană.

3. O femeie în vârstă de 80 de ani este evaluată pentru pierderea involuntară în greutate. Greutatea ei inițială la vizita la clinică, în urmă cu 6 luni, a fost de 67 kg.

3. (*Continuare*)
   Ea relatează că apetitul ei a început să scadă în urmă cu aproximativ două luni, când a observat că alimentele nu mai aveau același gust. Fiica ei o însoțește la vizită și spune că mama ei pare din ce în ce mai apatică și retrasă. De asemenea, a remarcat că mama ei prezintă tulburări de memorie și casa a devenit dezorganizată. Pacienta are un istoric de hipertensiune arterială și de boală vasculară periferică. A prezentat un atac ischemic tranzitor acum 6 ani, dar nu a avut niciodată un accident vascular cerebral. Nu i s-a modificat recent medicamentația. Greutatea ei în clinică, astăzi, este de 60 kg. Care este abordarea potrivită pentru evaluarea pierderii în greutate a acestei paciente?

   A. Cereți pacientei să revină la control după o lună pentru reevaluarea greutății.
   B. Recomandați teste funcționale tiroidiene.
   C. Efectuați un Mini-Mental State Examination.
   D. Reasigurați pacienta și pe fiica ei că acest grad de pierdere în greutate nu este anormal.
   E. Atât B, cât și C sunt corecte.

4. Avantajele endoscopiei față de radiografia cu bariu în evaluarea disfagiei includ toate caracteristicile următoare, CU EXCEPȚIA:

   A. Posibilitatea de intervenție, ca și de diagnostic.
   B. Posibilitatrea de a obține specimene pentru biopsie.
   C. Sensibilitate crescută pentru detectarea anomaliilor identificate prin colorare, de exemplu, metaplazia Barrett.
   D. Sensibilitate crescută pentru detectarea leziunilor mucoasei.
   E. Risc nesemnificativ al procedurii.

5. Un bărbat în vârstă de 47 de ani este evaluat în departamentul de urgență pentru dureri toracice, care au apărut la restaurant, după înghițirea unei bucăți de friptură. El raportează episoade intermitente de blocare în toracele inferior cu bucăți mici de carne în ultimii 3 ani, dar niciunul la fel de sever ca acest eveniment. El neagă regurgitarea alimentelor sau prezența pirozisului

[a] Întrebările și răspunsurile au fost preluate din Wiener C. et al. (ed.): *Harrison's Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review*, 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

Scanned with OKEN Scanner

5. (*Continuare*)
în afara acestor episoade. Este capabil să înghită lichide fără dificultate și nu a prezentat pierdere în greutate. Care este diagnosticul cel mai probabil?

A. Acalazie.
B. Adenocarcinom esofagian.
C. Diverticul esofagian.
D. Sindrom Plummer-Vinson.
E. Inel Schatzki.

6. Care dintre următoarele afecțiuni are o asociație bine stabilită cu refluxul gastroesofagian?

A. Sinuzita cronică
B. Eroziunea dentară.
C. Fibroza pulmonară.
D. Pneumonia recurentă de aspirație.
E. Apneea în somn.

7. O femeie de 36 de ani, cu SIDA și un număr de celule CD4 de 35/mm^3, prezintă odinofagie și disfagie progresivă. Pacienta rapoartează febră zilnică și o pierdere în greutate de 10 kg. Ea a fost tratată cu clotrimazol, dar nu a prezentat ameliorare. La examenul fizic, pacienta este cașectică, cu un indice de masă corporală (IMC) de 16 și o greutate de 43 kg; are o temperatură de 38,2°C și este de notat ca fiind ortostatică la tensiunea arterială și puls. Examinarea orofaringelui nu arată niciun semn de infecție. Pacienta este supusă unei esofagogastroduodenoscopii (EGD), care dezvăluie ulcere serpiginoase în esofagul distal, fără vezicule. Nu există plăci galbene. Biopsii multiple arată incluziuni intranucleare și intracitoplasmatice în celulele endoteliale mari și fibroblaști. Care este cel mai bun tratament pentru esofagita acestei paciente?

A. Ganciclovir.
B. Glucocorticoizi.
C. Fluconazol.
D. Foscarnet.
E. Thalidomidă.

8. Un bărbat în vârstă de 57 de ani este evaluat cu o esofagogastroduodenoscopie după un episod de hematemeză. Pacientul raportează un istoric de consum de tutun și hipercolesterolemie, dar este, altfel, sănătos. El a prezentat dorsalgii în ultima lună și a folosit intermitent acetaminofen 1000 mg pentru ameliorare. Endoscopia lui arată un ulcer duodenal cu diametrul de 3 cm. Care dintre următoarele afirmații este corectă în ceea ce privește această constatare?

A. Leziunea ar trebui să fie biopsiată deoarece ulcerele duodenale au un risc ridicat de a cauza carcinom.

8. (*Continuare*)
B. Terapia de primă linie ar trebui să fie întreruperea utilizării de acetaminofen.
C. Pacientul nu are risc pentru niciun cancer asociat.
D. Statusul socioeconomic sărac este un factor de risc pentru dezvoltarea acestei afecțiuni.
E. Gastrita antrală este rară în această condiție.

9. Un bărbat în vârstă de 58 de ani este evaluat pentru dureri abdominale de medicul său de familie. El raportează stres sever la serviciu în ultimele 3 luni și de atunci a observat că are dureri epigastrice, care sunt ameliorate prin consumul de alimente și de lapte. El nu a avut regurgitări alimentare, disfagie, vărsături sau scaune cu sânge. El neagă orice simptom toracic. Se suspicionează un ulcer peptic. Care dintre următoarele afirmații privind testarea neinvazivă pentru *Helicobacter pylori* este adevărată?

A. Nu există o metodă neinvazivă de încredere pentru a detecta *H. pylori*.
B. Testarea antigenului în fecale este adecvată atât pentru diagnosticul, cât și pentru a dovedi vindecarea, după tratamentul pentru *H. pylori*.
C. Anticorpii plasmatici anti-*H. pylori* oferă cea mai mare sensibilitate pentru diagnosticul de infecție.
D. Expunerea la radiații în doze mici este o limitare la testul respirator cu uree.
E. Testarea fals negativă, folosind testul respirator cu uree, poate apărea la utilizarea recentă de AINS.

10. O femeie în vârstă de 44 de ani acuză de 6 luni dureri epigastrice, care se înrăutățesc între mese. Ea raportează, de asemenea, simptome de pirozis. Durerea este de obicei calmată de medicamentele antiacide cumpărate fără rețetă. Vine la clinică după ce a constatat scaune negre. Nu are antecedente patologice semnificative și nu ia medicamente. Examinarea fizică este normală, cu excepția durerii epigastrice difuze. Scaunul ei este hem pozitiv. Este supusă unei EGD, ce demonstrează un ulcer duodenal de 2 cm, bine circumscris, care este pozitiv pentru *H. pylori*. Date fiind aceste rezultate, care dintre următoarele combinații se recomandă ca terapie inițială?

A. Lansoprazol plus claritromicină plus amoxicilină, 14 zile.
B. Pantoprazol plus amoxicilină, 21 de zile.
C. Pantoprazol plus claritromicină, 14 zile.
D. Omeprazol plus bismut plus tetraciclină plus metronidazol, 14 zile.
E. Omeprazol plus metronidazol plus claritromicină, 7 zile.

11. Un bărbat în vârstă de 57 de ani cu ulcer peptic simte o îmbunătățire tranzitorie odată cu eradicarea

Scanned with OKEN Scanner

11. (*Continuare*)

Helicobacter pylori. Cu toate acestea, 3 luni mai târziu, simptomele reapar, în ciuda tratamentului de suprimare a acidului. El nu ia agenți antiinflamatorii nesteroidieni. Analiza de scaun pentru antigenul *H. pylori* este negativă. Endoscopia superioară GI dezvăluie pliuri gastrice proeminente, ulcerații persistente în duoden, constatate anterior, și începutul unei noi ulcerații cu diametrul de 4 cm, proximal de ulcerul inițial. Nivelurile gastrinei à jeun sunt crescute și secreția de acid bazal este de 15 meq/h. Care este cel mai bun test de efectuat pentru a pune diagnosticul?

A. Testarea suplimentară nu este necesară.
B. Prelevarea de probe de sânge pentru nivelurile gastrinei postprandial.
C. Prelevarea de probe de sânge pentru nivelurile gastrinei după administrarea de secretină.
D. Ecografia endoscopică a pancreasului.
E. Testarea genetică pentru mutații ale genei MEN1.

12. O femeie în vârstă de 23 de ani este evaluată de medicul de familie pentru crampe abdominale difuze. Ea relatează că, în ultimii ani, a avut dureri abdominale care s-au agravat, iar acum sunt asociate cu diaree intermitentă, fără flatulență. Acest lucru nu o trezește în timpul nopții. Scaunele nu plutesc și nu sunt greu de eliminat prin tragerea apei. Ea nu a observat nicio agravare după consumul de produse alimentare specifice, dar prezintă erupții ocazionale pe partea inferioară a picioarelor. A pierdut aproximativ 5 kg pe parcursul ultimului an. În rest, este sănătoasă și nu ia medicamente. Care dintre următoarele recomandări este cea mai potrivită în acest moment?

A. Creșterea aportului de fibre alimentare.
B. Măsurarea anticorpilor antiendomisiali.
C. Măsurarea grăsimii fecale în scaunul pe 24 de ore.
D. Trimiterea la gastroenterolog pentru endoscopie.
E. Probă cu dietă fără lactoză.

13. Toate cele de mai jos sunt complicații directe ale sindromului de intestin scurt, CU EXCEPȚIA:

A. Calculilor biliari de colesterol.
B. Bolii arteriale coronariene.
C. Hipersecreției de acid gastric.
D. Calculilor renali de oxalat de calciu.
E. Steatoreei.

14. Un bărbat în vârstă de 54 de ani este evaluat de un gastroenterolog pentru diaree, care a fost prezentă aproximativ o lună. El raportează scaune care plutesc și sunt greu de eliminat din toaletă; acestea pot să apară la orice oră din

14. (*Continuare*)

zi sau din noapte, dar par să se agraveze după mesele grase. În plus, raportează durere în multe articulații care durează zile până la săptămâni și nu sunt ameliorate de ibuprofen. Soția pacientului a observat că acesta a avut probleme de memorie în ultimele câteva luni. El a pierdut 15 kg și acuză stare subfebrilă intermitentă. Nu ia medicamente și este în rest sănătos. Se recomandă endoscopie. Care dintre următoarele manifestări este cel mai probabil să fie evidențiată la biopsia intestinului subțire?

A. Limfatice dilatate.
B. Vilozități plate cu hiperplazie în cripte.
C. Infiltrat de celule mononucleare în lamina propria.
D. Biopsie normală a intestinului subțire.
E. Macrofage PAS pozitive care conțin bacili mici.

15. Un bărbat în vârstă de 54 de ani se prezintă după o lună de diaree. El afirmă că are 8-10 scaune moi pe zi. El a pierdut 4 kg în acest timp. Semnele vitale și examenul fizic sunt normale. Analizele serice de laborator sunt normale. O probă de scaun de 24 de ore arată 500 g de scaun, cu o osmolalitate a scaunului măsurată de 200 mosmol/L și o osmolalitate a scaunului calculată de 210 mosmol/L. Pe baza acestor concluzii, care este cauza cea mai probabilă a diareii acestui pacient?

A. Sprue celiac.
B. Pancreatită cronică.
C. Deficit de lactază.
D. Tumoră secretantă de peptid intestinal vasoactiv (VIPom).
E. Boala Whipple.

16. Absorbția cobalaminei poate să apară în următoarele boli, CU EXCEPȚIA:

A. Sindromului de suprainfecție bacteriană.
B. Pancreatitei cronice.
C. Bolii Crohn.
D. Anemiei pernicioase.
E. Colitei ulcerative.

17. Care dintre următoarele afirmații privind epidemiologia bolii inflamatorii intestinale este corectă?

A. Gemenii monozigoți sunt foarte concordanți pentru colita ulcerativă.
B. Utilizarea contraceptivelor orale scade incidența bolii Crohn.
C. Persoanele de origine asiatică au cele mai mari rate de colită ulceroasă și boală Crohn.
D. Fumatul poate reduce incidența colitei ulcerative.
E. Vârsta tipică de debut pentru boala Crohn este 40-50 de ani.

Scanned with OKEN Scanner

18. O femeie în vârstă de 24 de ani este internată în spital cu un istoric de un an de dureri abdominale severe și diaree cronică, cu sânge în ultimele două luni. Ea raportează o pierdere în greutate de 10 kg, febră frecventă și transpirații nocturne. Nu a prezentat vărsături. Durerile abdominale sunt sub formă de crampe și implică în primul rând flancul drept. În rest, este sănătoasă. Examinarea se concentrează pe un abdomen acut, cu durere de rebound și apărare musculară. CT-ul evidențiază aer liber în peritoneu. Pacienta este dusă de urgență în sala de operație pentru explorare chirurgicală, unde se constată că are mai multe stricturi și o perforație la nivelul ileonului terminal. Rectul nu este afectat, dar se descoperă o fisură duodeno-jejunală. Zona perforată este rezecată și aderențele lizate. Care dintre următoarele constatări privind patologia suprafeței rezecate confirmă diagnosticul?

A. Abcese criptice.
B. Vilozități aplatizate.
C. Granulom necazeificat în peretelui intestinal.
D. Colorație specială pentru toxina *Clostridium difficile*.
E. Inflamație acută și cronică transmurală.

19. Un bărbat în vârstă de 45 de ani, cu colită ulcerativă, a fost tratat în ultimii 5 ani cu infliximab cu rezoluție excelentă a simptomelor sale intestinale și dovezi endoscopice ale mucoasei normale a colonului. El este de altfel sănătos. Este evaluat de un dermatolog pentru o leziune care a fost inițial o pustulă pe piciorul drept, dar a progresat de atunci în mărime, cu ulcerații. Ulcerul este moderat dureros. El nu-și amintește nicio traumă în zonă. În urma unei examinări, ulcerul măsoară 15/7 cm, având necroză centrală. Marginile ulcerului sunt violacee. Nu sunt identificate alte leziuni. Care dintre următoarele diagnostice este cel mai probabil?

A. Eritem nodos.
B. Boala Crohn metastatică.
C. Psoriazis.
D. Pyoderma gangrenosum.
E. Pyoderma vegetans.

20. Boala inflamatorie intestinală (BII) poate fi cauzată de factori exogeni. Flora gastrointestinală poate promova un răspuns inflamator sau poate inhiba inflamația. Probioticele au fost folosite pentru a trata BII. Care dintre următoarele microorganisme a fost folosit în tratamentul BII?

A. Campylobacter spp.
B. Clostridium difficile.
C. Escherichia spp.

20. (*Continuare*)
D. Lactobacillus spp.
E. Shigella spp.

21. Pacientul dumneavoastră în vârstă de 33 de ani, cu boală Crohn (CD), a avut un răspuns dezamăgitor la glucocorticoizi și agenții 5-ASA. El este interesat de agenți care economisesc steroizi. Nu are nicio boală hepatică sau renală. Recomandați injecții cu metotrexat o dată pe săptămână. În plus față de monitorizarea funcției hepatice și a hemoleucogramei, despre ce alte complicații ale tratamentului cu metotrexat vă avertizați pacientul?

A. Histoplasmoza diseminată.
B. Limfom.
C. Pancreatită.
D. Pneumonie.
E. Colangită sclerozantă primară.

22. Care dintre următorii pacienți nu necesită alte teste înainte de a pune diagnosticul de sindrom de intestin iritabil și de a iniția tratamentul?

A. O femeie în vârstă de 76 de ani, care prezintă de 6 luni crampe abdominale intermitente, agravate la stres și sunt asociate cu balonare și diaree.
B. O femeie în vârstă de 25 de ani, care prezintă de 6 luni dureri abdominale, balonare, diaree care s-a înrăutățit în mod constant și o trezește din somn acum, pe timp de noapte, pentru a merge la toaletă.
C. Un bărbat în vârstă de 30 de ani, care prezintă de 6 luni crampe abdominale în zona inferioară a abdomenului, ameliorate de defecație, cu materii fecale de obicei moi. Simptomele sunt mai accentuate în timpul zilei, la locul de muncă, și mai diminuate în weekend. Pierderea în greutate nu este prezentă.
D. O studentă de 19 ani, care prezintă de 2 luni diaree și agravarea durerilor abdominale, cu sânge ocazional în scaun.
E. O femeie în vârstă de 27 de ani, care prezintă de 6 luni dureri abdominale intermitente, balonare, diaree fără pierdere în greutate asociată. Crampele și diareea persistă după repaus alimentar de 48 de ore.

23. O femeie în vârstă de 29 de ani, vine să vă vadă la clinică din cauza disconfortului abdominal. Ea simte disconfort abdominal în cele mai multe zile ale săptămânii, iar durerea variază ca locație și intensitate. Prezintă constipație, dar și diaree, care predomină. Față de acum 6 luni, meteorismul și flatulența sunt mai intense. Ea identifică alimentația și stresul ca factori agravanți și durerea este eliminată prin defecare. Suspicionați sindromul de colon iritabil (SII). Datele de laborator arată

Scanned with OKEN Scanner

23. (*Continuare*)
8000 leucocite /μL, hematocrit 32%, trombocite 210 000/μL și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) 44 mm/h. Examinarea scaunului arată prezența lactoferinelor, dar nu sânge. Ce intervenție este necesară în acest moment?

A. Antidepresive.
B. Ciprofloxacină.
C. Colonoscopie.
D. Reasigurare și consilierea pacientului.
E. Laxative de volum.

24. După o anamneză atentă, consult fizic și analize rentabile, ați diagnosticat cu sindrom de colon iritabil o pacientă în vârstă de 24 de ani. Ce altă afecțiune v-ați aștepta în mod rezonabil să găsiți la această pacientă?

A. Anatomie anormală a creierului.
B. O boală autoimună.
C. Antecedente de boli cu transmitere sexuală.
D. Un diagnostic psihiatric.
E. Hipersensibilitate senzorială la stimuli periferici.

25. O femeie în vârstă de 78 de ani este internată la spital pentru febră, pierderea poftei de mâncare și dureri în flancul stâng. Nu prezintă constipație, dar nu a folosit toaleta recent. Analizele de laborator arată leucocitoză. Aceste simptome au început cu aproximativ 3 zile în urmă și s-au agravat în mod constant. Care dintre următoarele afirmații cu privire la utilizarea imagisticii radiologice, pentru a evalua starea pacientei, este adevărată?

A. Nivelurile aer-fluid sunt de obicei văzute la radiografia abdominală simplă.
B. Clisma cu bariu nu trebuie efectuată din cauza riscului de perforare.
C. Este posibil să fie evidențiată o sângerare gastrointestinală mai redusă pe angiografia CT.
D. Nu este necesar să fie evidențiat pe CT un perete îngroșat al colonului pentru a pune diagnosticul.
E. Ecografia pelviană este cea mai bună modalitate de a vizualiza procesul patologic probabil.

26. Care dintre următorii pacienți are indicație de tratament chirurgical al diverticulitei acute?

A. Femeie în vârstă de 45 de ani, cu poliartrită reumatoidă tratată cu infliximab și prednison.
B. Femeie în vârstă de 63 de ani, cu diverticulită de colon descendent și strictură distală.
C. Femeie în vârstă de 70 de ani, cu insuficiență renală în stadiu terminal și evidențierea la CT a unui perete

26. (*Continuare*)
colonic îngroșat (8 mm).
D. Bărbat în vârstă de 77 de ani, cu două episoade de diverticulită în ultimii 2 ani.
E. Niciunul dintre pacienți de mai sus nu necesită tratament chirurgical.

27. Un bărbat în vârstă de 67 de ani este evaluat în departamentul de urgență pentru sânge în scaun, observat în vasul de toaletă, după defecare. Sângele a fost, de asemenea, observat pe hârtia igienică. El raportează efort la defecare și constipație recentă. Are antecedente de hipertensiune arterială sistemică și hiperlipidemie. Semnele vitale sunt normale și nu este ortostatic. Anoscopia evidențiază hemoroizi externi. Hematocritul este normal și sângerarea nu se repetă în cele 6 ore de ședere la departamentul de urgență. Care dintre următoarele tratamente este cel mai adecvat?

A. Ciprofloxacină și metronidazol.
B. Supozitoare cu cortizon, suplimentarea de fibre.
C. Bandare hemoroidală.
D. Hemoroidectomie intervențională.
E. Endoscopie superioară.

28. Care dintre următoarele afirmații cu privire la abcesul anorectal este adevărată?

A. Abcesul anorectal este mai frecvent la pacienții cu diabet zaharat.
B. Abcesul anorectal este mai frecvent la femei.
C. Dificultatea de eliminare este mai puțin frecventă și necesită o nouă evaluare a abcesului anorectal.
D. Examinarea în sala de operație, sub anestezie, este necesară pentru explorarea adecvată în cele mai multe cazuri.
E. Incidența maximă este în al șaptelea deceniu de viață.

29. O femeie în vârstă de 88 de ani este adusă la clinică de familie deoarece a devenit tot mai retrasă social. Pacienta locuiește singură și a fost reticentă în a vizita sau a fi vizitată de familia sa. Membrii familiei, inclusiv cei șapte copii, observă de asemenea un miros neplăcut în apartamentul ei și al propriei sale persoane. Ea nu a prezentat pierdere în greutate. Singură în camera de examinare, se plânge doar de hemoroizi. În urma unei examinări a stării mentale, prezintă semne de depresie. Care dintre următoarele intervenții este cea mai potrivită în acest moment?

A. CT cranian.
B. Inițierea tratamentului cu un medicament antidepresiv.
C. Examenul fizic, inclusiv genito-urinar și rectal.

Scanned with OKEN Scanner

29. (*Continuare*)
D. Screening pentru boli maligne oculte.
E. Evaluarea serică a hormonului de stimulare tiroidiană.

30. O femeie în vârstă de 37 de ani se prezintă cu dureri abdominale, anorexie și febră de 4 zile. Durerea abdominală este descrisă mai ales în flancul stâng. Antecedentele medicale personale relevă sindromul intestinului iritabil, diverticulită tratată cu 6 luni în urmă și stare postapendicectomie. De la ultimul acces de diverticulită, ea a crescut aportul de fibre și a evitat nucile și floricelele de porumb. Anamneza evidențiază pierderea în greutate, frisoane zilnice și transpirații, precum și „bule" în fluxul urinar. Temperatura este 39,6°C. O scanare CT limitată arată perete îngroșat al colonului (5 mm) și inflamație cu prindere de grăsime pericolică. Este internată cu un diagnostic prezumtiv de diverticulită. Care este managementul cel mai potrivit pentru această pacientă?

A. O cură cu rifaximină și o dietă bogată în fibre.
B. Repaus intestinal, ciprofloxacină, metronidazol și ampicilină.
C. Examinarea sedimentului urinar.
D. Măsurarea proteinelor în urina pe 24 ore.
E. Excizia chirurgicală a colonului afectat și explorare.

31. O femeie în vârstă de 85 de ani este adusă la un serviciu de urgență local de familia ei. Ea s-a plâns de dureri abdominale care apar și dispar de mai multe zile, dar în această dimineață afirmă că este cea mai intensă durere din viața ei, pe care o descrie ca o durere ascuțită, ca un junghi în abdomen. Însoțitorii susțin că pacienta nu mănâncă și pare a nu avea poftă de mâncare. Ea are antecedente de fibrilație atrială și hipercolesterolemie. A avut două episoade de vărsături și în UPU prezintă diaree, care este hemoccult pozitivă. La examenul fizic este afebrilă, cu un ritm cardiac de 105 bătăi/minut și tensiune arterială de 111/69 mmHg. Abdomenul este ușor umflat și prezintă sunete intestinale hipoactive; nu prezintă sensibilitate la decompresie și apărare musculară. Este spitalizată pentru urmărire și tratament ulterior. La câteva ore după internare, nu mai reacționează. Tensiunea arterială este greu de obținut și cea mai bună aproximare este 60/40 mmHg. Are abdomenul rigid. Se apelează la chirurgie pentru laparotomie de urgență, în urma căreia se evidențiază ischemie acută mezenterică. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în ceea ce privește acest diagnostic?

A. Mortalitatea pentru această afecțiune este mai mare de 50%.
B. Factorii de risc includ dieta redusă în fibre și obezitatea.

31. (*Continuare*)
C. „Standardul de aur" pentru diagnostic este CT abdominal.
D. Absența semnelor abdominale acute în acest caz este neobișnuită pentru ischemia mezenterică.
E. Circulația splanhnică este slab colaterizată.

32. Toate cele de mai jos sunt cauze posibile de obstrucție a apendicelui și apendicită, CU EXCEPȚIA:

A. Infestația cu Ascaris.
B. Tumoră carcinoidă.
C. Colelitiază.
D. Fecalit.
E. Rujeolă.

33. Care dintre următoarele microorganisme este cel mai probabil să fie cauzal în apendicita acută?

A. Specii de *Clostridium*.
B. *Escherichia coli*.
C. *Mycobacterium tuberculosis*.
D. *Staphylococcus aureus*.
E. *Yersinia enterocolitica*.

34. O femeie în vârstă de 32 de ani este evaluată la departamentul de urgență pentru dureri abdominale. Ea acuză o pierdere vagă a poftei de mâncare în ziua precedentă și dureri abdominale severe progresive, inițial în zona ombilicală, dar acum s-au localizat în flancul drept. Durerea este sub formă de crampe. Ea nu a avut scaun și nici vărsături. Raportează că este altfel sănătoasă și nu a avut niciun contact cu persoane bolnave. Examenul fizic evidențiază o temperatură de 38°C, ritm cardiac de 105 bătăi/min, iar semnele vitale sunt altfel normale. Abdomenul este moale în flancul drept, iar examenul ginecologic este normal. Testul de urină pentru sarcină este negativ. Care dintre următoarele modalități de imagistică este cel mai probabil pentru a confirma diagnosticul pacientei?

A. CT abdominal, fără contrast.
B. Colonoscopie.
C. Ecografie pelviană.
D. Radiografie abdominală simplă.
E. Ecografia abdominală.

35. Un bărbat în vârstă de 38 de ani este consultat în departamentul de urgență pentru dureri abdominale severe, prezente de mai multe ore. Simptomele au început brusc, dar afirmă că prezintă de mai multe luni dureri epigastrice postprandiale și o pierdere în greutate de 5 kg. El nu ia alte medicamente în afară de antiacide, fără rețetă, și nu are alte probleme medicale

Scanned with OKEN Scanner

35. (*Continuare*)
sau obiceiuri. La examenul fizic, temperatura este de 38,0°C (100,4°F), pulsul 130 bătăi/min, rata respiratorie de 24 respirații/min și tensiunea arterială 110/50 mmHg. Abdomenul nu prezintă sunete intestinale și este rigid cu apărare musculară difuză. Se efectuează o radiografie abdominală simplă, care arată aer liber subdiafragmatic. Care dintre următoarele este cel mai probabil să se găsească în sala de operație?

A. Intestin necrotic.
B. Pancreas necrotic.
C. Ulcer duodenal perforat.
D. Vezică biliară perforată.
E. Ulcer gastric perforat.

36. Care dintre următoarele este sursa de peritonită a pacientului de 35 ani?

A. Bilă.
B. Sânge.
C. Corp străin.
D. Conținut gastric.
E. Enzime pancreatice.

37. Patogenii intestinali pot produce boală diareică printr-o varietate de mecanisme care duc la caracteristici clinice specifice. Următoarele sunt caracteristici de diaree cauzate de *Vibrio cholerae*, CU EXCEPȚIA:

A. Boală localizată în intestinul subțire proximal.
B. Leucocite fecale.
C. Lactoferină fecală.
D. Producere de toxine.
E. Diaree apoasă.

38. O femeie în vârstă de 46 de ani se deplasează într-o zonă rurală din Guatemala. La trei zile după sosire, prezintă diaree apoasă cu crampe abdominale severe. Ea raportează două scaune neformate pe zi, în ultimele 2 zile. Nu a observat sânge în scaun și nici febră. Care este cauza cea mai probabilă a bolii pacientei?

A. Campylobacter jejuni.
B. Escherichia coli enterotoxigenică.
C. Giardia lamblia.
D. Norovirus.
E. Shigella spp.

39. Pentru cazul de mai sus, pe care dintre următoarele tratamente l-ați recomanda?

A. Azitromicină 10 mg/kgcorp în ziua 1 cu 5 mg/kgcorp în zilele 2 și 3 în cazul în care diareea persistă.

39. (*Continuare*)
B. Ciprofloxacină 500 mg de trei ori pe zi, 5 zile.
C. Ciprofloxacină 750 mg o dată.
D. Loperamidă 4 mg, o dată, urmată de 2 mg la fiecare eliminare a unui scaun neformat.
E. Numai terapie de rehidratare orală.

40. La două ore după participarea la un picnic al companiei, mai multe persoane dezvoltă o boală gastrointestinală acută. Este suspectată o toxiinfecție alimentară cauzată de *Staphylococcus aureus*. Toate caracteristicile următoare ar fi o trăsătură comună a intoxicațiilor alimentare ca urmare a acestui microorganism, cu excepția:

A. Crampelor abdominale.
B. Diareii.
C. Febrei.
D. Vărsăturilor.

41. Sunteți medic de gardă la telefon într-o comunitate suburbană. Primiți un apel de la o femeie în vârstă de 28 de ani, cu un istoric medical semnificativ pentru sarcoidoză și care în prezent nu ia medicamente. Ea se plânge de dureri abdominale cu debut acut, difuze, sub formă de crampe și mai multe episoade de vărsături nesangvinolente. Nu a prezentat amețeală la ridicarea în picioare sau pierderea stării de conștiință. Când a fost întrebată în detaliu, pacienta a declarat că ultima masă a fost cu 5 ore în urmă, când s a alăturat prietenilor ei pentru masa de prânz la un restaurant chinezesc local. Ea a mâncat de la bufet, care a inclus mai multe feluri de mâncare cu pui și orez prăjit. Ce trebuie să faceți pentru această pacientă?

A. Solicitați pacientei să meargă la cel mai apropiat serviciu de urgență, pentru administrare de fluide i.v.
B. Inițiați tratament antibiotic cu azitromicină.
C. Reasigurați pacienta că boala este autolimitantă și nu este necesar niciun tratament ulterior în cazul în care poate menține o hidratare adecvată.
D. Trimiteți pacienta la CT pentru a exclude apendicita.
E. Trimiteți pacienta pentru internare ca să i se administreze vancomicină i.v. și ceftriaxonă, deoarece starea sa imună este compromisă din cauza sarcoidozei.

42. Care dintre următoarele este o manifestare comună a infecției cu *Clostridium difficile*?

A. Febră.
B. Diaree fără sânge.
C. Ileus adinamic.
D. Recurență după terapie.
E. Toate cele de mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

43. Următorii pacienți trebuie tratați pentru infecție cu *Clostridium difficile*, CU EXCEPȚIA:

A. Un rezident de 57 de ani într-un azil, prezentând diaree de 2 săptămâni și pseudomembrane găsite la colonoscopie fără vreo dovadă de toxină A sau B în scaun.
B. O femeie în vârstă de 63 de ani, cu febră, leucocitoză, ileus adinamic și PCR pozitiv pentru *C. difficile* în scaun.
C. O femeie în vârstă de 68 de ani, cu tratament recent cu antibiotice, internată în secția de terapie intensivă după prezentarea, la serviciul de urgență, cu dureri abdominale și diaree. S-a constatat sensibilitate abdominală severă cu sunete intestinale absente, hipotensiune arterială sistemică și – la CT abdominal – îngroșarea peretelui colonului.
D. O femeie în vârstă de 75 de ani, care a primit recent amoxicilină pentru o infecție a tractului respirator superior, iar în ultimele 3 zile a avut câte două scaune moi pe zi.

44. O femeie în vârstă de 78 de ani, cu demență, care trăiește într-un azil de 5 ani, a fost consultată de medic pentru evaluarea unei diarei cu 4 săptămâni în urmă. În acel moment, o probă de scaun a fost pozitivă la PCR pentru *Clostridium difficile* și a fost tratată cu metronidazol p.o., cu oarecare ameliorare a simptomelor. Cu toate acestea, ea a avut cinci scaune moi pe zi, în ultimele 4 zile, și prezintă acum sensibilitate abdominală. PCR în scaun rămâne pozitiv. Care dintre următoarele terapii este cea mai potrivită?

A. Transplant de fecale.
B. Imunoglobulină i.v.
C. Metronidazol p.o.
D. Nitazoxanidă p.o.
E. Vancomicină p.o.

45. Care dintre următoarele antibiotice are cea mai slabă asociere cu dezvoltarea bolii asociate *Clostridium difficile*?

A. Ceftriaxonă.
B. Ciprofloxacină.
C. Clindamicină.
D. Moxifloxacină.
E. Piperacilină/tazobactam.

46. Un bărbat în vârstă de 45 de ani, cu antecedente de alcoolism și presupusă ciroză, este adus la departamentul de urgență de prietenul său, acuzând de 2-3 zile letargie și confuzie care se accentuează. Nu a consumat alcool în ultimii 2 ani. Nu ia în prezent medicamente și lucrează la domiciliu ca designer de jocuri video. Nu

46. (*Continuare*)
prezintă factori de risc pentru HIV. El a fost trimis de către medicul său pentru o evaluare pentru transplant de ficat și este programat să înceapă evaluarea de luna viitoare. Semnele vitale au inclus tensiune arterială 90/60 mmHg, ritm cardiac 105 bătăi/min, temperatură 38,5°C, frecvență respiratorie 10 respirații/min, cu saturație de O_2 de 97% în aerul inspirat. Este somnolent, dar capabil să răspundă la întrebări cu precizie. Pe piele se observă multe telangiectazii și eritem palmar. Are abdomenul mărit în mod difuz cu semnul valului pozitiv. Paracenteza evidențiază lichid ușor tulbure cu 1000 de leucocite/mL și 40% neutrofile. Tensiunea lui arterială crește la 100/65 mmHg, iar ritmul cardiac scade la 95 bătăi/min după administrarea intravenoasă a unui litru de lichide. Care dintre următoarele afirmații privind starea și tratamentul lui este adevărată?

A. Febra este prezentă în mai mult de 50% dintre cazuri.
B. Terapia inițială empirică trebuie să includă metronidazol sau clindamicină pentru anaerobi.
C. Diagnosticul de peritonită bacteriană primară (spontană) nu este confirmat, deoarece procentul de neutrofile în lichidul peritoneal este sub 50%.
D. Cea mai probabilă etiologie este *Enterococcus*.
E. Randamentul culturilor din lichidul peritoneal pentru diagnostic este mai mare de 90%.

47. O femeie în vârstă de 48 de ani, cu antecedente de boală renală în stadiu terminal, cauzată de nefropatia diabetică, este internată în spital după o zi de dureri abdominale și febră. Ea a fost pe dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD) în ultimele 6 luni. În ziua precedentă, revenirea după dializă a fost inadecvată și se simte umflată. A prezentat complicații ale diabetului, inclusiv retinopatie și neuropatie periferică. Se simte inconfortabil, dar nu este toxică. Semnele ei vitale sunt: temperatură 38,8°C, tensiune arterială 130/65 mmHg, ritm cardiac 105 bătăi/min și frecvență respiratorie 15 respirații/min, cu saturația de O_2 în aerul inspirat 98%. Abdomenul ei este ușor umflat și difuz cu sensibilitate la decompresie. O probă de dializată relevă leucocite 400/μL cu 80% neutrofile. Tratamentul intraperitoneal empiric cu antibiotice ar trebui să includă:

A. Cefoxitin.
B. Fluconazol.
C. Metronidazol.
D. Vancomicină.
E. Voriconazol.

48. Un bărbat în vârstă de 77 de ani se prezintă la spital cu febră, frisoane, greață și durere în hipocondrul drept, prezente de o săptămână. Temperatura este de

Scanned with OKEN Scanner

48. (*Continuare*)
39°C și are un aspect toxic. Tensiunea arterială este 110/70 mmHg, ritmul cardiac - 110 bătăi/min, iar frecvența respiratorie - 22 respirații/min, cu saturația de O_2 în aerul inspirat de 92%. Prezintă sunete respiratorii diminuate la baza dreaptă și sensibilitate difuză în hipocondrul drept. Are antecedente de litiază biliară, dar a refuzat colecistectomia electivă. Scanarea CT a abdomenului este prezentată în **Figura 48**. Care dintre următoarele afirmații cu privire la starea lui sau terapie este adevărată?

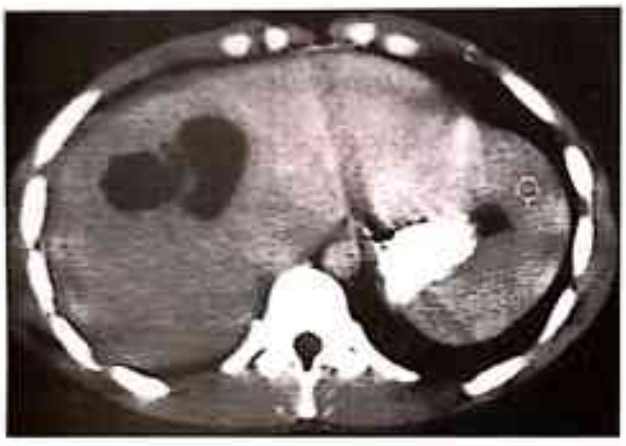


FIGURA 48

A. Bacteriemia concomitentă este rară (< 10%).
B. Trebuie să primească antibiotice empirice care vizează specii de *Candida*.
C. Trebuie să primească antibiotice empirice care vizează microorganisme anaerobe.
D. Trebuie să se supună drenajului percutanat.
E. Fosfataza sa alcalină serică este cel mai probabil normală.

49. Un bărbat în vârstă de 41 de ani, cu ascită asociată hepatitei C, se prezintă cu dureri abdominale acute. Examenul fizic constată temperatură de 38,3°C, ritm cardiac de 115 bătăi/min, tensiune arterială de 88/48 mmHg, frecvența respiratorie de 16 respirații/min și saturația de oxigen 99% în aerul inspirat. Pacientul este în disconfort moderat și stă întins, nemișcat. Este atent și orientat. Plămânii sunt liberi. Examinarea cardiacă este neconcludentă. Abdomenul este sensibil difuz, cu sunete intestinale îndepărtate, apărare musculară ușoară și fără sensibilitate la decompresie. Analizele de laborator au evidențiat un număr de leucocite de 11 630/μL cu 94% neutrofile, hematocrit 29% și număr de trombocite 24 000/μL. Paracenteza arată 658 PMN/μL, proteine totale 1,2 g/dL, glucoză 24 mg/dL, iar colorația Gram arată bacili gram-negativi, coci gram-pozitivi

49. (*Continuare*)
în lanțuri, bacili gram-pozitivi și ciuperci. Toate cele de mai jos sunt indicate, CU EXCEPȚIA:

A. Radiografie abdominală.
B. Antibiotice cu spectru larg.
C. Drotrecogin alfa.
D. Fluide intravenos.
E. Consult chirurgical.

50. Colonizarea cu *Helicobacter pylori* crește posibilitatea de a dezvolta toate condițiile de mai jos, CU EXCEPȚIA:

A. Ulcer duodenal.
B. Adenocarcinom esofagian.
C. Adenocarcinom gastric.
D. Limfom cu țesut limfoid asociat mucoasei gastrice (MALT).
E. Ulcer peptic.

51. La o lună după ce a primit un tratament de 14 zile de omeprazol, claritromicină și amoxicilină pentru ulcer gastric asociat *Helicobacter pylori*, o femeie în vârstă de 44 de ani are încă dispepsie ușoară și durere postprandială. Care este următorul pas adecvat în management?

A. Terapia empirică pe termen lung de inhibitori ai pompei de protoni.
B. Endoscopie cu biopsie pentru a exclude adenocarcinomul gastric.
C. Testare serologie *H. pylori*.
D. Terapia de linia a doua pentru *H. pylori* cu omeprazol, subsalicilat de bismut, tetraciclină și metronidazol.
E. Testul respirator cu uree.

52. În țările dezvoltate, seroprevalența infecției cu *Helicobacter pylori* este în prezent:

A. În scădere.
B. În creștere.
C. La fel.
D. Necunoscută.

53. Un bărbat în vârstă de 42 de ani, cu scaune-hem pozitive și antecedente de dureri epigastrice este diagnosticat cu ulcer duodenal, pozitiv pentru *H. pylori* la biopsie. Următoarele regimuri de eradicare sunt eficiente, CU EXCEPȚIA:

A. Amoxicilină și levofloxacină 10 zile.
B. Omeprazol, claritromicină și metronidazol 14 zile.
C. Omeprazol, claritromicină și amoxicilină 14 zile.
D. Omeprazol, bismut, tetraciclină și metronidazol 14 zile.
E. Omeprazol și amoxicilină 5 zile, urmate de omeprazol, claritromicină și tinidazol încă 5 zile.

Scanned with OKEN Scanner

54. Cinci colegi de cameră de colegiu, sănătoși, plecați în excursie prezintă dureri abdominale sub formă de crampe, febră până la 38,5°C, vărsături și diaree abundentă, fără sânge, cu debut rapid (> 8ore). Ei merg imediat la spital pentru hidratare și diagnostic. O cultură din scaun evidențiază *Salmonella enteritidis*. Toate declarațiile privind sindromul lor clinic sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:

A. Terapia cu antibiotice nu este indicată.
B. Bacteriemia apare la mai puțin de 10% dintre cazuri.
C. Cea mai probabilă sursă au fost ouăle nepreparate suficient.
D. Nu este niciun vaccin disponibil pentru această boală.
E. Au febră enterică (febră tifoidă).

55. La două zile după întoarcerea dintr-o călătorie în Thailanda, o femeie în vârstă de 36 de ani prezintă crampe abdominale severe, febră până la 40°C, greață și stare generală de rău. A doua zi, începe diareea cu sânge, mucopurulentă, cu agravarea durerilor abdominale și continuarea febrei. Ea declară că a fost în Bangkok în timpul inundațiilor musonice și a mâncat alimente proaspete de pe tarabe. O examinare a scaunului relevă multe neutrofile și în cultură crește *Shigella flexneri*. Care dintre următoarele afirmații cu privire la sindromul ei clinic este adevărată?

A. Este disponibil un vaccin eficient pentru cei care călătoresc în zone endemice.
B. Terapia cu antibiotice prelungește starea de purtător și nu trebuie administrată dacă nu se dezvoltă bacteriemie.
C. Agenții antimotilitate sunt eficienți în reducerea riscului de deshidratare.
D. Ciprofloxacinul este terapia recomandată.
E. Boala ei se poate deosebi pe baze clinice de boli cauzate de *Campylobacter jejuni* prin prezența febrei.

56. Un absolvent al Universității din Wisconsin, anterior sănătos, în vârstă de 32 de ani acuză febră, mialgii și cefalee urmate de dureri abdominale și diaree, apărute în urmă cu două zile. Pe parcursul zilei anterioare consultului, a prezentat până la 10 scaune. El a menționat mucus și sânge în scaun. Pacientul a precizat că, în urmă cu 3 zile, a fost la un grătar la biserică de unde mai multe persoane au contractat o boală diareică. Nu a călătorit în ultimele 6 luni și nu are antecedente de boli gastrointestinale. Examenul fizic este neconcludent cu excepția unei temperaturi de 38,8°C și a sensibilității abdominale difuze. Rezultatele analizelor de laborator sunt notabile doar pentru un număr ușor ridicat de leucocite și o viteză de sedimentare a hematiilor crescută. Colorația Wright a unei probe de materii fecale indică prezența neutrofilelor. Colonoscopia evidențiază

56. (*Continuare*)
mucoasa inflamată. Biopsia unei zone afectate prezintă infiltrații ale mucoasei cu neutrofile, monocite și eozinofile, leziuni epiteliale, inclusiv pierderea de mucus, degenerare glandulară și abcese criptice. Care dintre următoarele microorganisme patogene este cel mai probabil să fie responsabil pentru boala sa?

A. Campylobacter.
B. Escherichia coli
C. Virusul Norwalk.
D. Rotavirusul.
E. Staphylococcus aureus.

57. În cazul pacientului descris la întrebarea 56, care dintre următoarele terapii este recomandată?

A. Azitromicină.
B. Ceftriaxonă.
C. Lomotil numai pentru simptome.
D. Metronidazol.
E. Tinidazol.

58. În timp ce lucrați pentru o misiune de salvare în Haiti, vi se cere să consultați un pacient în vârstă de 19 ani cu diaree apoasă abundentă, cum se vede în **Figura 58**. Pacientul este ușor hipotensiv și tahicardic, și este afebril. Nu se decelează sensibilitate abdominală. Toate declarațiile privind boala acestui pacient sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:

FIGURA 58

Scanned with OKEN Scanner

58. (*Continuare*)

A. Terapia cu antibiotice scurtează durata bolii și grăbește eliminarea microorganismului din fecale.
B. Morbiditatea sau decesul este mediat de bacteriemie și insuficiența multiorganică.
C. Testarea cu anticorpi este disponibilă la punctul de îngrijire.
D. Diareea este mediată de toxină.
E. În afara SUA sunt disponibile vaccinuri cu eficacitate moderată.

59. Toate afirmațiile de mai jos cu privire la gastroenterita cauzată de virusul Norwalk sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:

A. Febra este frecventă.
B. Perioada de incubație este de obicei 5-7 zile.
C. Infecția este comună în întreaga lume.
D. Acesta este o cauză majoră a focarelor de diaree nebacteriană în SUA.
E. Transmiterea este de obicei fecal-orală.

60. Toate afirmațiile de mai jos cu privire la gastroenterita cu rotavirus sunt adevărate, CU EXCEPȚIA:

A. Febra apare în peste 25% dintre cazuri.
B. Diareea inflamatorie deosebește infecția cu rotavirus de gastroenterita cu virus Norwalk.
C. Aceasta este o cauză majoră de deces în rândul copiilor din țările în curs de dezvoltare.
D. Greața este comună.
E. Vaccinarea este recomandată pentru toți copiii din SUA.

61. Un lucrător imigrant în vârstă de 45 de ani, originar din Mexic, este evaluat pentru durere în hipocondrul drept, febră și sensibilitate hepatică. Nu acuză diaree sau sânge în scaun. La CT abdominal se constată un abces hepatic mare. De notat, el locuiește în Statele Unite de circa 10 de ani și a fost bine până cu aproximativ 10 zile în urmă. Care dintre următoarele teste pot fi utilizate pentru a confirma diagnosticul?

A. Examinarea scaunului pentru trofozoiți.
B. Biopsia hepatică.
C. PCR în fecale pentru *Campylobacter* spp.
D. Răspuns la cura empirică cu iodochinol.
E. Testarea serologică pentru anticorpi anti-*E. histolytica*.

62. Care dintre următoarele infestații cu protozoare intestinale pot fi diagnosticate cu examinarea ouălor și a paraziților din scaun?

A. *Cryptosporidium* spp.
B. *Cyclospora* spp.

62. (*Continuare*)

C. *Giardia* spp.
D. *Isospora* spp.
E. *Microsporidia* spp.
F. Toate cele de mai sus.

63. O tânără în vârstă de 17 ani se prezintă la clinică acuzând prurit și secreție vaginală urât mirositoare. Ea este activă sexual cu mai mulți parteneri și dorește să fie testată pentru boli cu transmitere sexuală. Se efectuează un examen microscopic de frotiu umed, fiind identificat parazitul *Trichomonas*. Care dintre următoarele afirmații cu privire la trichomoniază este adevărată?

A. Majoritatea femeilor sunt asimptomatice.
B. Niciun tratament nu este necesar, deoarece boala este autolimitantă.
C. Partenerul sexual al pacientei nu trebuie să fie tratat.
D. Trichomoniaza poate fi transmisă doar pe cale sexuală.
E. Trichomoniaza este 100% sensibilă la metronidazol.

64. Un student în vârstă de 19 ani se prezintă la departamentul de urgență cu dureri abdominale sub formă de crampe și diaree apoasă, care s-a înrăutățit în ultimele 3 zile. El a revenit recent dintr-o călătorie de voluntariat din Mexic. Nu are antecedente medicale și s-a simțit bine pe tot parcursul călătoriei. Examinarea scaunului evidențiază chisturi mici care conțin patru nuclee și imunotestul cu antigen al scaunului este pozitiv pentru *Giardia* spp. Care dintre următoarele regimuri de tratament se recomandă pentru acest pacient?

A. Albendazol.
B. Clindamicină.
C. Giardioza este autolimitantă și nu necesită tratament antibiotic.
D. Paromomicină.
E. Tinidazol.

65. O femeie în vârstă de 28 de ani este adusă la spital din cauza durerilor abdominale, scădere în greutate și deshidratare. Ea a fost diagnosticată cu infecție cu HIV/SIDA în urmă cu doi ani, cu antecedente de candidoză orală și pneumonie cu *Pneumocystis*. A declarat că a avut diaree apoasă voluminoasă în ultimele 2 săptămâni. Din cauza necomplianței medicale, nu a urmat nicio terapie antiretrovirală. Examinarea de rutină a ouălor și a paraziților din scaun este normală, dar imunotestarea antigenului în scaun descoperă *Cryptosporidium* spp. Care dintre următoarele terapii este recomandată?

A. Metronidazol.
B. Nitazoxanidă.

Scanned with OKEN Scanner

65. (*Continuare*)
C. Nicio terapie recomandată pentru că diareea este autolimitantă.
D. Nicio terapie specifică eficace nu este disponibilă.
E. Tinidazol.

66. În timp ce urmau cursurile Universității din Georgia, un grup de prieteni merge într-o excursie de canotaj și camping de 5 zile în sudul rural al Georgiei. Câteva săptămâni mai târziu, unul dintre ei dezvoltă o erupție serpiginoasă, reliefată, pruriginoasă, eritematoasă pe fese. În scaun se găsesc larve de *Strongyloides*. La trei dintre studenți, care sunt asimptomatici, s-au identificat de asemenea larve de *Strongyloides* în scaun. Care dintre următoarele tratamente este indicat la purtătorii asimptomatici?

A. Fluconazol.
B. Ivermectin.
C. Mebendazol.
D. Mefloquina.
E. Numai tratament simptomatic.

67. Următoarele sunt manifestări clinice ale infestației cu *Ascaris lumbricoides*, CU EXCEPȚIA:

A. Purtător asimptomatic.
B. Febră, cefalee, fotofobie, rigiditate nucală și eozinofilie.
C. Tuse neproductivă și pleurezie cu eozinofilie.
D. Durere în hipocondrul drept și febră.
E. Ocluzia intestinului subțire.

68. Un student în vârstă de 21 de ani din Mississippi vine la centrul de sănătate al studenților pentru a cere sfatul cu privire la tratamentul pentru infestația cu *Ascaris*. El urmează cursuri pentru a deveni profesor și lucrează o zi pe săptămână la o școală elementară, unde un număr de elevi au fost recent diagnosticați cu ascaridiază în ultimele 3 luni. El se simte bine și nu acuză simptome. În scaun, se descoperă ouă caracteristice de *Ascaris*. Ce tratament recomandați?

A. Albendazol.
B. Dietilcarbamazină (DEC).
C. Fluconazol.
D. Metronidazol.
E. Vancomicină.

69. O femeie în vârstă de 38 de ani se prezintă la departamentul de urgență cu dureri abdominale severe. Ea nu are antecedente medicale sau chirurgicale. Nu își amintește niciun episod recent de disconfort abdominal, diaree, melenă, sânge roșu aprins pe rect, greață sau vărsături înainte de acest episod acut. A mâncat

69. (*Continuare*)
ceviche (pește crud marinat în lămâie) la un restaurant peruvian cu 3 ore înainte de prezentare. În urma examinării, se constată că este într-o stare de epuizare extremă și prezintă dispnee. Temperatura este 37,6°C, ritmul cardiac este 128 bătăi/min și tensiunea arterială este 174/92 mmHg. La examinare, se constată un abdomen extrem de dureros la atingere, cu sensibilitate la decompresie și apărare musculară. Sunt prezente sunete intestinale hiperactive. Constatările examinării rectale sunt normale, iar rezultatul testului guaiac este negativ. Examinarea pelviană nu relevă nimic anormal. Numărul de leucocite din sânge este de 6 738/μL și hematocritul este 42%. Tabloul metabolic complet și nivelurile lipazei și ale amilazei sunt în limite normale. CT abdominal nu arată nicio anomalie. Care este următorul pas în managementul pacientei?

A. Angiografia CT abdominală.
B. Ecografie pelviană.
C. Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni și urmărire.
D. Ecografia hipocondrului drept.
E. Endoscopie superioară.

70. Care dintre următoarele este cel mai frecvent simptom sau semn al bolilor de ficat?

A. Oboseală.
B. Prurit.
C. Icter.
D. Greață.
E. Durere în hipocondrul drept.

71. La femei, care este valoarea medie a consumului zilnic de alcool raportat asociat cu dezvoltarea bolilor hepatice cronice?
A. 1 băutură.
B. 2 băuturi.
C. 3 băuturi.
D. 6 băuturi.
E. 12 băuturi.

72. Creșterile în toate analizele de laborator de mai jos pot indica afectare hepatică, CU EXCEPȚIA:

A. 5'-nucleotidază.
B. Aspartat aminotransferază.
C. Bilirubina conjugată.
D. Bilirubina neconjugată.
E. Bilirubina urinară.

73. Un rezident în vârstă de 26 de ani este observat de medicul său curant că are sclerele galbene după peri-

Scanned with OKEN Scanner

73. (*Continuare*)
oada sa de gardă de 24 de ore. Când a fost întrebat, rezidentul a declarat că nu are antecedente medicale, dar uneori a crezut că ar putea avea icter ușor atunci când este stresat sau bea mai mult de 4-5 băuturi alcoolice. Nu a solicitat niciodată tratament medical pentru că era nesigur, iar ochii săi reveneau pe deplin la normal în 2 zile. El neagă greață, dureri abdominale, urină închisă la culoare, scaune de culoare deschisă, prurit sau pierdere în greutate. La examinare, se constată un indice de masă corporală de 20,1 kg/m^2, iar semnele vitale sunt normale. Icterul scleral este prezent. Nu există stigmate de boli hepatice cronice. Abdomenul pacientului este suplu și nedureros. Dimensiunea ficatului este de 8 cm la percuție. Marginea ficatului este netedă și palpabilă numai la inspirație profundă. Splina nu este palpabilă. Examenele de laborator sunt normale, cu excepția bilirubinei totale de 3,0 mg/dL. Bilirubina directă este de 0,2 mg/dL. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și fosfataza alcalină sunt normale. Hematocritul, lactat dehidrogenaza (LDH) și haptoglobina sunt normale. Care dintre următoarele diagnostice este cel mai probabil?

A. Anemie hemolitică autoimună.
B. Sindromul Crigler Najjar de tip 1.
C. Coledocolitiaza.
D. Sindromul Dubin-Johnson.
E. Sindromul Gilbert.

74. Care este următorul pas în evaluarea și gestionarea pacientului de la întrebarea 73?

A. Studii de genotip.
B. Frotiu de sânge periferic.
C. Prednison.
D. Reasigurare.
E. Ecografia hipocondrului drept.

75. Un bărbat în vârstă de 34 de ani se prezintă la medic acuzând îngălbenirea sclerelor. În ultima săptămână, el s-a simțit rău cu aport oral scăzut, febră scăzută (aproximativ 37,5°C), oboseală, greață și vărsături ocazionale. Odată cu debutul icterului, a observat dureri în hipocondrul drept. El folosește în prezent marijuana și ecstasy și are antecedente de injectare de cocaină. Nu are alte antecedente medicale, dar nu a putut dona sânge cu 4 ani în urmă pentru motive pe care nu și le poate aminti. Istoricul lui social include faptul că a lucrat ca asistent veterinar. În cadrul istoricului sexual, raportează cinci parteneri sexuali de sex masculin pe parcursul ultimelor 6 luni. Nu folosește în mod consecvent prezervative. La examenul fizic, apare bolnav și cu icter scleral evident. La percuție se decelează un

75. (*Continuare*)
ficat cu diametrul de 15 cm și este palpabil 6 cm sub rebordul costal drept. Marginea este netedă și sensibilă la palpare. Splina nu este mărită. Nu există stigmate de boli hepatice cronice. AST este 1 232 U/L, ALT este 1 560 U/L, fosfataza alcalină este 394 U/L, bilirubina totală este 13,4 mg/dL și bilirubina directă este 12,2 mg/dL. INR este 2,3, iar aPTT este de 52 de secunde. Serologia hepatitei evidențiază următoarele:
Hepatita A IgM negativ
Hepatita A IgG negativ
Hepatita B core IgM pozitiv
Hepatita B core IgG negativ
Hepatita B antigen de suprafață pozitiv
Hepatita B anticorp de suprafață negativ
Hepatita B antigen e pozitiv
Hepatita B anticorp e negativ
Hepatita C anticorp pozitiv
Care este cauza prezentării curente a pacientului la clinică?

A. Hepatită acută A.
B. Hepatită acută B.
C. Hepatită acută C.
D. Hepatită cronică B.
E. Hepatită indusă de consumul de droguri.

76. În scenariul descris la întrebarea 75, care ar fi cea mai bună abordare pentru a preveni dezvoltarea hepatitei cronice?

A. Administrarea de IgG anti-virus hepatitic A.
B. Administrarea de lamivudină.
C. Administrarea de interferon pegylat α plus ribavirină.
D. Administrarea de prednison începând cu o doză de 1 mg/kgcorp/zi.
E. Nu se face nimic și se ține sub observație, deoarece 99% dintre pacienți se recuperează.

77. Care dintre următoarele cauze virale de hepatită acută este cea mai probabilă să provoace hepatita fulminantă la o femeie însărcinată?

A. Hepatita A.
B. Hepatita B.
C. Hepatita C.
D. Hepatita D.
E. Hepatita E.

78. O tânără de 16 de ani a vizitat clinica noastră în urmă cu o lună, prezentând icter, vărsături, stare generală alterată și anorexie. Alți doi membri ai familiei au fost bolnavi, având simptome similare. Pe baza serologiei virale, inclusiv IgM pozitiv anti-virus hepatită A

Scanned with OKEN Scanner

78. *(Continuare)*
(HAV), s-a pus diagnosticul de hepatită A. Pacienta a fost tratată conservator și la o săptămână după prima prezentare, părea să se fi recuperat complet. Ea se întoarce la clinică astăzi acuzând aceleași simptome. Este icterică și tabloul inițial al testelor de laborator arată transaminaze crescute. Care dintre următoarele variante oferă cea mai bună explicație a ceea ce s-a întâmplat cu această pacientă?

A. Coinfecție cu hepatită C.
B. Tratamentul inadecvat al infecției inițiale.
C. Diagnostic inițial incorect; această pacientă are probabil hepatită B.
D. Reinfectare cu hepatita A.
E. Revenirea hepatitei A.

79. O femeie în vârstă de 26 de ani se prezintă la clinică, fiind interesată să rămână însărcinată. Ea vă solicită sfatul în ceea ce privește vaccinurile pe care ar trebui să le facă, întreabă în special despre vaccinul anti-hepatitic B. Ea lucrează ca recepționer pentru o afacere locală, neagă consumul de alcool sau droguri și este într-o relație monogamă. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în ceea ce privește vaccinarea anti-hepatitică B?

A. Vaccinul anti-hepatitic B este format din două doze administrate i.m. la o lună distanță.
B. Numai pacienții cu factori de risc definit trebuie să fie vaccinați.
C. Sarcina nu este o contraindicație pentru vaccinul anti-hepatitic B.
D. Serologia hepatitică a acestei paciente trebuie verificată înainte de vaccinare.
E. Vaccinarea nu trebuie administrată la copiii sub 2 ani.

80. Un tânăr de 18 ani se prezintă la o clinică din mediul rural acuzând greață, vărsături, anorexie, disconfort abdominal, mialgii și icter. El descrie utilizarea ocazională de alcool și este activ sexual. Declară că a folosit heroină și cocaină „de câteva ori în trecut." Lucrează ca bucătar într-un fast-food local. A pierdut 15,5 kg de la ultima sa vizită la clinică și apare slăbit și bolnav. În urma unei examinări, s-au remarcat sclere icterice și ficat palpabil, dureros sub rebordul costal drept. În ceea ce privește hepatita acută, care dintre următoarele este adevărată?

A. Nu poate fi făcută o distincție între etiologiile virale folosind doar criterii clinice.
B. Pe baza vârstei și a factorilor de risc, este probabil să aibă hepatită B.
C. Nu are virusul hepatitei E, deoarece acesta infectează doar femeile însărcinate.

80. *(Continuare)*
D. Acest pacient nu poate avea hepatită C, deoarece prezentarea lui este prea acută.
E. Acest pacient nu are hepatită A, deoarece prezentarea este prea fulminantă.

81. Un bărbat în vârstă de 36 de ani se prezintă cu stare de oboseală și urină de culoarea ceaiului, timp de 5 zile. Examenul fizic arată icter și hepatomegalie dureroasă, dar fără alte semne. Analizele de laborator constată aspartat aminotransferaza (AST) de 2 400 U/L și alanin aminotransferaza (ALT) de 2 640 U/L. Fosfataza alcalină este 210 U/L. Bilirubina totală este 8,6 mg/dL. Care dintre următoarele diagnostice este cel mai puțin probabil să provoace acest tablou clinic și aceste anomalii de laborator?

A. Hepatita acută A.
B. Hepatită acută B.
C. Hepatita acută C.
D. Ingestie de acetaminofen.
E. Sindromul Budd-Chiari.

82. Care dintre următoarele medicamente are un efect toxic direct asupra hepatocitelor?

A. Acetaminofen.
B. Clorpromazină.
C. Halotan.
D. Izoniazidă.
E. Rosuvastatină.

83. O femeie în vârstă de 32 de ani este internată în secția de terapie intensivă în urma unei supradoze de acetaminofen ingerată cu alcool. A fost alertă și interactivă cu aproximativ 4 ore înainte de prezentarea ei, atunci când s-a certat cu prietenul ei, care a plecat apoi acasă. Când s-a întors, 6 ore mai târziu, el a găsit un flacon gol de acetaminofen capsule de 500 mg, precum și o sticlă de vodcă goală. Numărul exact de pastile din flacon este necunoscut, dar flaconul complet are 50 de capsule. Pacienta nu era conștientă și vomitase, așa că prietenul ei a sunat la 112. La sosirea la departamentul de urgență, pacienta este în stare de inconștiență. Semnele sale vitale sunt: puls 109 bătăi/min, frecvență respiratorie 20 respirații/min, tensiunea arterială 96/52 mmHg și saturația de oxigen 95% în aerul inspirat. La examinare, prezintă dureri abdominale nespecifice, ușoare la palpare. Ficatul nu este mărit. Valorile de laborator inițiale arată hemoleucogramă normală, electroliți și funcție renală normale. AST este 68 U/L, ALT este 46 U/L, fosfataza alcalină este 110 U/L, iar bilirubina totală este 1,2 mg/dL. Glicemia și studiile de coagulare sunt normale. Nivelul de alcool seric este 210 g/dL.

Scanned with OKEN Scanner

83. (*Continuare*)
Nivelul acetaminofenului este 350 µg/mL. Care este pasul următor în tratamentul acestei paciente?

A. Administrarea de cărbune activat sau colestiramină.
B. Administrarea de N-acetilcisteină 140 mg/kgcorp, apoi 70 mg/kgcorp la fiecare 4 ore, în total 15-20 doze.
C. Monitorizarea continuă a funcției hepatice, a glicemiei și studii de coagulare la fiecare 4 ore, cu administrarea de N-acetilcisteină, dacă acestea încep să se modifice.
D. Nu se face nimic deoarece testele funcționale hepatice normale și studiile de coagulare sugerează doar o ingestie minoră.
E. Inițierea hemodializei pentru eliminarea toxinei.

84. O femeie în vârstă de 38 de ani este evaluată pentru niveluri crescute ale transaminazelor, care au fost identificate în cadrul testelor de laborator de rutină pentru o asigurare de viață. Ea este originară din Thailanda și a emigrat în Statele Unite în urmă cu 10 ani. În ultimii 12 ani, a fost căsătorită cu un american pe care l-a întâlnit în timp ce el locuia în străinătate pentru afaceri. Ea a lucrat anterior în Thailanda ca ministru adjunct al turismului, dar nu este angajată în prezent. Nu are antecedente medicale semnificative. A avut o sarcină fără complicații la 22 de ani. Atunci când este întrebată despre factorii de risc pentru boli de ficat, neagă consumul de alcool sau de droguri. Nu a primit niciodată o transfuzie de sânge. Ea își amintește un episod de icter pentru care nu a solicitat evaluare în urmă cu 15 ani și care s-a rezolvat spontan. Se simte bine în prezent, dar soțul ei a dorit să o adauge la polița sa de asigurare de viață. Nu există stigmate de boli hepatice cronice. Analizele de laborator au evidențiat AST 346 U/L, ALT 412 U/L, fosfataza alcalină 98 U/L și bilirubina totală de 1,5 mg/dL. Evaluarea ulteriaoră a mai inclus următoarele studii virale: Hepatita A IgG +, hepatita B antigen de suprafață +, hepatita B e antigen +, anti-VHB core IgG + și hepatita C IgG negativ. Nivelul ADN HBV este 4,8 X 10^4 UI/ ml. Ce tratament se recomandă pentru acest pacient?

A. Entecavir.
B. Interferon pegilat.
C. Interferon pegilat plus entecavir.
D. Nu este necesar niciun tratament.
E. Fie A, fie C.

85. Un bărbat în vârstă de 46 de ani este cunoscut cu hepatită cronică. Este un fost utilizator de droguri i.v. pentru mai mult de 20 de ani, dar a fost abstinent de la consumul de droguri timp de un an. El întreabă dacă

85. (*Continuare*)
trebuie să primească un tratament pentru infecția cu HCV. Are antecedente de infecție cu virusul hepatitei B (HBV) și are anticorpi pozitivi pentru antigenul de suprafață HBV. A fost tratat pentru endocardita valvei tricuspide în urmă cu 3 ani. Nu are alte antecedente medicale. Nu știe când a dobândit HCV. Examenele de laborator arată un anticorp pozitiv HCV IgG cu o încărcătură virală mai mare de un milion de copii. Virusul este genotipul 1. AST este 62 U/L, iar ALT este 54 U/L. I se face biopsie hepatică, care demonstrează un grad moderat de fibroză în punte. Ce îi spuneți în ceea ce privește probabilitatea lui de progresie și posibilitățile de tratament?

A. Că este infectat cu genotipul 1, probabilitatea de răspuns la interferon pegilat și ribavirină este mai mică de 40%.
B. După 12 săptămâni de tratament, încărcătura virală așteptată ar trebui să fie nedetectabilă.
C. Având în vedere enzimele sale hepatice normale la testele de laborator, este puțin probabil să dezvolte leziuni hepatice progresive.
D. Dacă pacientul alege să urmeze un tratament, cel mai bun regim pentru persoanele cu boală cu genotip 1 este interferon pegilat și ribavirină, timp de 24 săptămâni.
E. Prezența fibrozei în punți pe biopsia hepatică este factorul cel mai predictiv al dezvoltării cirozei în următorii 10-20 de ani.

86. O femeie în vârstă de 34 de ani este evaluată pentru oboseală, stare generală alterată, artralgii și pierdere în greutate de 5 kg în ultimele 6-8 săptămâni. Nu are antecedente medicale. Deoarece se simțea rău, a luat aproximativ una sau două comprimate de acetaminofen de 500 mg pe zi. La examenul fizic, temperatura este 37,9°C, frecvența respiratorie de 18 respirații/min, tensiunea arterială – 100/48 mmHg, ritmul cardiac – 92 de bătăi/min și saturația de oxigen – 96% în aerul inspirat; de asemenea, prezintă icter scleral. Marginea ficatului este palpabilă la 3 cm sub rebordul costal drept, este netedă și dureroasă. Splina nu este mărită. Are o sinovită ușoară în articulațiile mici ale mâinilor. AST este 542 U/L, ALT este 657 U/L, fosfataza alcalină este 102 U/L, bilirubina totală este 5,3 mg/dL și cea directă – 4,8 mg/dL. Care dintre următoarele teste ar fi cel mai puțin probabil să fie pozitiv în acest diagnostic?

A. Anticorpii antinucleari într-un model omogen.
B. Anticorpii microzomali anti-ficat/rinichi.
C. Anticorpii antimitocondriali.
D. Hipergamaglobulinemia.
E. Factorul reumatoid.

Scanned with OKEN Scanner

87. În hepatita B cronică, prezența antigenului e hepatitic B (AgHBe) semnifică:

A. Dezvoltarea fibrozei hepatice care duce la ciroză.
B. Populația virală dominantă este mai puțin virulentă și transmisibilă.
C. Creșterea riscului unui episod acut în următoarele 1-2 săptămâni.
D. Replicare virală în curs de desfășurare.
E. Rezolvarea infecției.

88. O femeie în vârstă de 32 de ani este internată la spital cu febră, dureri abdominale și icter. Ea consumă aproximativ 6 beri pe zi și a crescut recent consumul de alcool la mai mult de 12 beri pe zi. Nu are alte antecedente de abuz de substanțe și nici de boală hepatică alcoolică sau pancreatită. Nu ia niciun fel de medicamente. La examenul fizic, apare bolnavă și neîngrijită, cu respirație cu miros de fructe. Semnele vitale sunt următoarele: ritmul cardiac 122 bătăi/min, tensiunea arterială 95/56 mmHg, frecvența respiratorie 22 respirații/min, temperatura 38,5°C și saturația de oxigen de 98% în aerul inspirat. Prezintă icter scleral, iar pe trunchi se observă telangiectazii. Marginea ficatului este palpabilă la 10 cm sub rebordul costal drept. Este netedă și dureroasă la palpare. Splina nu este palpabilă. Nu este prezentă ascită sau edem al extremităților inferioare. Testele de laborator arată AST de 431 U/L, ALT 198 U/L, bilirubina de 8,6 mg/dL, fosfataza alcalină de 201 U/L, amilaza de 88 U/L și lipaza de 50 U/L. Proteinele totale au un nivel de 6,2 g/dL și albumina este 2,8 g/dL. Timpul de protrombină este de 28,9 secunde. Care este cea mai bună abordare de tratament pentru acest pacient?

A. Administrarea de fluide i.v., tiamină, acid folic și observare pentru îmbunătățirea testelor de laborator și a stării clinice.
B. Administrarea de fluide i.v., tiamină, acid folic și imipenem în așteptarea rezultatelor culturii de sânge.
C. Administrarea de prednison 40 mg pe zi, 4 săptămâni, apoi se scade progresiv.
D. Consult chirurgical pentru tratamentul colecistitei acute.
E. Efectuarea unui CT abdominal cu contrast i.v. pentru a evalua prezența pancreatitei necrozante.

89. O femeie în vârstă de 48 de ani se prezintă acuzând oboseală și prurit. Ea s-a simțit obosită în ultimele 6 luni și a dezvoltat recent mâncărimi difuze. Se simte mai rău seara, dar este o stare intermitentă. Nu a observat să fie mai rău după băi sau dușuri calde. Antecedentele medicale sunt semnificative numai pentru hipotiroidism, pentru care ia levotiroxină 125 µg/zi. La examenul fizic, se constată icter ușor și icter scleral. Ficatul

89. (*Continuare*)
este mărit 15 cm la palpare și marginea inferioară este palpabilă la 5 cm sub rebordul costal drept. Prezintă xantoame pe ambele coate. Hiperpigmentarea este vizibilă pe trunchi și brațe unde pacientul are excoriații. Testele de laborator arată: leucocite 8 900/µL, hemoglobină 13,3 g/dL, hematocrit 41,6% și trombocite 160 000/µL. Creatinina este 1,2 mg/dL. AST este 52 U/L, ALT este 62 U/L, fosfataza alcalină – 216 U/L, bilirubina totală – 3,2 mg/dL și cea directă – 2,9 mg/dL. Proteinele totale sunt 8,2 g/dL, iar albumina este 3,9 U/L. Hormonul de stimulare tiroidiană este de 4,5 U/mL. Anticorpii antimitocondriali sunt pozitivi. P-ANCA și C-ANCA sunt negative. Care este cauza cea mai probabilă a simptomelor pacientei?

A. Limfom.
B. Policitemie vera.
C. Ciroză biliară primară.
D. Colangită sclerozată primară.
E. Hipotiroidism necontrolat.

90. Un bărbat în vârstă de 63 de ani se prezintă la departamentul de urgență acuzând hematemeză. Vărsăturile au început brusc și nu au fost precedate de dureri abdominale sau alte simptome. El descrie vărsătura ca aproximativ 500 mL de sânge roșu-aprins. Nu a avut melenă sau sânge roșu aprins pe rect. Este cunoscut cu ciroză alcoolică și continuă să bea cel puțin 12 beri pe zi. Nu solicită asistență medicală regulată și nu i s-a efectuat anterior o endoscopie pentru a detecta varice. Când este evaluat inițial în departamentul de urgență, se remarcă tahicardia cu un ritm cardiac de 125 bătăi/min și o presiune arterială de 76/40 mmHg. După un litru de soluție salină i.v., tensiunea sa crește la 92/56 mmHg. Prezintă hematemeză (300 mL) la sosirea în departamentul de urgență. Hematocritul inițial este 32%. Toate caracteristicile următoare trebuie să fie o parte a managementului inițial al acestui pacient, CU EXCEPȚIA:

A. Administrarea de octreotid 100 µg/h în perfuzie i.v. continuă.
B. Administrarea de propranolol 10 mg de patru ori pe zi.
C. Consult GI de urgență pentru endoscopia superioară.
D. Resuscitarea volumică în continuare cu soluție salină și masă eritrocitară este necesară pentru a menține tensiunea arterială adecvată.
E. Plasarea unei căi de acces i.v. cu calibru mare în fosa antecubitală sau vena centrală mare.

91. Un bărbat în vârstă de 42 de ani cu ciroză determinată de hepatita C și abuz de alcool prezintă ascită care

Scanned with OKEN Scanner

91. *(Continuare)*

necesită frecvent paracenteză de volum mare. Toate terapiile de mai jos ar fi indicate pentru acest pacient, CU EXCEPȚIA:

A. Restricție de lichide la mai puțin de 2 litri pe zi.
B. Furosemid 40 mg pe zi.
C. Restricție de sodiu la mai puțin de 2 g pe zi.
D. Spironolactona 100 mg pe zi.
E. Șunt portosistemic transjugular intrahepatic, dacă tratamentul medical eșuează.

92. Care dintre următoarele afirmații despre ciroza cardiacă este adevărată?

A. AST și ALT pot imita nivelurile foarte ridicate observate în hepatita virală acută.
B. Sindromul Budd-Chiari nu poate fi deosebit clinic de ciroza cardiacă.
C. Ecocardiografia este standardul de aur pentru diagnosticarea pericarditei constrictive ca o cauză a cirozei.
D. Congestia pasivă prelungită din insuficiența cardiacă dreaptă determină inițial congestia și necroza triadelor portale, care produc fibroza ulterioară.
E. Boala veno-ocluzivă poate fi confundată cu ciroza cardiacă și este o cauza majoră de morbiditate și mortalitate la pacienții care au suferit transplant de ficat.

93. Vi se cere să consultați o femeie caucaziană în vârstă de 62 de ani, care prezintă prurit de 4 luni. Ea acuză oboseală progresivă și o pierdere în greutate de 2,5 kg. Are greață intermitentă, dar nu și vărsături și neagă modificări ale defecației. Nu are antecedente de consum de alcool, transfuzii de sânge sau consum de droguri. Pacienta este văduvă și a avut doi parteneri heterosexuali în timpul vieții. Antecedentele medicale sunt semnificative doar pentru hipotiroidism, pentru care ia levotiroxină. Antecedentele familiei nu oferă indicii. În urma unei examinări, este ușor icterică, prezintă teleangiectazii pe trunchi. Se palpează o margine de ficat nodular 2 cm sub rebordul costal drept. Restul examinării nu oferă indicii. Ecografia hipocondrului drept confirmă suspiciunea de ciroză. Recomandați o hemoleucogramă completă și teste metabolice cuprinzătoare. Care este cel mai potrivit test următor?

A. Nivelul cuprului în urina pe 24 de ore.
B. Anticorpi antimitocondriali (AMA).
C. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP).
D. Serologia hepatitei B.
E. Feritina serică.

94. Un bărbat în vârstă de 58 de ani este evaluat pentru ciroză nou diagnosticată. Pacientul are antecedente medicale de diabet zaharat, hipertrigliceridemie și hipertensiune arterială. El ia pioglitazonă, rosuvastatin, lisinopril și atenolol. Este nefumător și nu a folosit droguri i.v. Consumă aproximativ un pahar de vin pe săptămână. Timp de aproximativ 4-8 ani, pe când avea în jur de 20 de ani, admite că a băut cam 12-18 beri la sfârșit de săptămână, dar nu mai mult de două pahare de vin pe săptămână, timp de mai mulți ani. Nu a primit niciodată o transfuzie de sânge și este într-o relație sexuală monogamă de 30 de ani. Nu are antecedente heredocolaterale de boli de ficat. Lucrează ca mașinist într-o fabrică de motoare de avion. El neagă expuneri chimice. Examenul fizic este notabil pentru un indice de masă corporală de 45,9 kg/m^2. Prezintă stigmate de boală hepatică cronică, inclusiv telangiectazii și circulație în „cap de meduză". Are ascită moderată. Analizele de sânge nu au arătat nicio dovadă de hepatită virală, hemocromatoză, boala Wilson, hepatită autoimună sau deficit de α_1-antitripsină. Biopsia hepatică evidențiază fibroză într-o distribuție perivenulară și perisinusoidală. Care dintre următoarele afirmații este ADEVĂRATĂ în ceea ce privește cauza cirozei pacientului?

A. Spre deosebire de persoanele cu sindrom metabolic singur, acești pacienți nu prezintă rezistență semnificativă la insulină.
B. Aspartat aminotransferaza este de obicei ridicată la mai mult de două ori nivelul alanin aminotransferazei.
C. Absența steatohepatitei la biopsia hepatică exclude boala ficatului gras non-alcoolic ca etiologie a cirozei pacientului.
D. Prevalența formei mai ușoare a acestei tulburări este între 10 și 20% în Statele Unite și Europa, cu 10-15% dintre persoanele afectate dezvoltând ciroză în unele studii.
E. S-a demonstrat că tratamentul cu acid ursodeoxicolic și inhibitorii reductazei HMG-CoA a îmbunătățit evoluția acestei afecțiuni.

95. O femeie în vârstă de 44 de ani este evaluată pentru că se plânge de dureri abdominale. Ea descrie durerea ca arsuri postprandiale. Se agravează cu alimente picante sau grase și este ameliorată cu antiacide. Este diagnosticată cu ulcer gastric și este tratată în mod corespunzător pentru *Helicobacter pylori*. Pe parcursul evaluării pentru durerea abdominală, ecografia hipocondrului drept a demonstrat prezența de calculi biliari. În urma tratamentului pentru *Helicobacter pylori*, simptomele ei s-au rezolvat. Ea vă solicită opinia dacă este necesar tratamentul pentru litiază biliară. La examinarea

Scanned with OKEN Scanner

95. (*Continuare*)
raportului ecografic, s-au văzut numeroși calculi în vezica biliară, inclusiv la nivelul colului. Cel mai mare calcul măsoară 2,8 cm. Care este sfatul dumneavoastră pentru pacientă în ceea ce privește riscul de complicații și necesitatea tratamentului definitiv?

A. Având în vedere mărimea și numărul de calculi, se recomandă colecistectomie profilactică.
B. Niciun tratament nu este necesar, cu excepția cazului în care pacienta dezvoltă simptome de colică biliară frecvente și suficient de grave pentru a interfera cu viața de zi cu zi.
C. Singurul motiv pentru a efectua colecistectomia este dezvoltarea pancreatitei cu litiază biliară sau colangită.
D. Riscul de a dezvolta colecistită acută este de aproximativ 5-10% pe an.
E. Acidul ursodeoxicolic trebuie administrat la o doză de 10-15 mg/kgcorp/zi, timp de minimum 6 luni pentru a dizolva pietrele.

96. Un bărbat în vârstă de 62 de ani a fost internat la terapie intensivă în urmă cu 3 săptămâni în urma unui accident de automobil care a condus la mai multe fracturi de oase lungi și sindromul de detresă respiratorie acută. Și-a revenit lent, dar rămâne pe ventilație mecanică. În acest moment, este febril și hipotensiv, necesitând vasopresoare. Este tratat empiric cu cefepim și vancomicină. Hemoculturile multiple sunt negative. La radiografia toracică nu se evidențiază infiltrate noi sau secreții abundente. Testele de laborator au demonstrat o creștere a testelor funcționale hepatice, ale bilirubinei și ale fosfatazei alcaline. Amilaza și lipaza sunt normale. O ecografie a hipocondrului drept arată noroi biliar, dar nu calculi. Ductul biliar nu este dilatat. Care este următorul pas în evaluarea și tratamentul acestui pacient?

A. Întrerupeți cefepimul.
B. Inițiați tratamentul cu clindamicină.
C. Inițiați tratamentul cu metronidazol.
D. Efectuați scintigrafia hepato-biliară.
E. Trimiteți pacientul la laparotomie exploratorie.

97. Toate cele de mai jos sunt asociate cu un risc crescut de litiază biliară, CU EXCEPȚIA:

A. Anemie hemolitică cronică.
B. Sexul feminin.
C. Dieta bogată în proteine.
D. Obezitatea.
E. Sarcina.

98. Care din următoarele afirmații cu privire la transplantul de ficat este adevărată?

98. (*Continuare*)
A. Persoanele cu colangiocarcinom trebuie să fie trimise devreme pentru luarea în considerare a transplantului de ficat.
B. Transplantul de la un donator în viață se face numai la copii.
C. Reinfectarea cu hepatita B apare, de obicei, în 35% sau mai mult dintre pacienții cu transplant hepatic.
D. Rata de supraviețuire la 5 ani pentru transplantul de ficat ortotopic este de aproximativ 50%.
E. Cea mai comună indicație pentru transplant hepatic este hepatita B cronică.

99. Un bărbat în vârstă de 55 de ani cu ciroză este văzut în clinică pentru evaluare după o spitalizare recentă pentru peritonită bacteriană spontană. Se simte bine și finalizează tratamentul cu antibiotice. El ia propranolol și lactuloză. În afară de complicațiile bolii hepatice în stadiu terminal, suferă de diabet zaharat bine controlat și a avut un carcinom bazocelular rezecat în urmă cu 5 ani. Se consideră că ciroza este cauzată de consumul excesiv de alcool și ultimul pahar de alcool consumat de pacient a fost în urmă cu 2 săptămâni. El și soția lui întreabă dacă este un candidat pentru transplant de ficat. În care din următoarele moduri poate fi consiliat?

A. Pentru că a avut cancer de piele, nu este un candidat pentru transplant.
B. Pentru că are diabet zaharat, nu este un candidat pentru transplant.
C. Este potrivit pentru transplantul de ficat și trebuie să fie trimis imediat.
D. Nu este un candidat pentru transplant deoarece are antecedente de dependență de alcool.
E. Nu este un candidat de transplant acum, dar poate fi, după o perioadă prelungită dovedită de abstinență de la alcool.

100. O femeie în vârstă de 27 de ani este internată în spital cu debut acut, sever, de durere în hipocondrul drept care radiază în spate. Durerea este constantă și nu este ameliorată cu alimentația sau defecația. Analizele de laborator arată o creștere marcată a amilazei și a lipazei și este diagnosticată cu pancreatită acută. Care dintre următoarele teste este cel mai bun pentru a demonstra etiologia pancreatitei sale?

A. Ecografie a hipocondrului drept.
B. Nivelul de alcool seric.
C. Nivelul trigliceridelor serice.
D. Scanare cu technețiu HIDA.
E. Teste urinare pentru droguri.

101. Un bărbat în vârstă de 58 de ani, cu alcoolism sever, este internat în spital pentru pancreatită acută. Simptomele

Scanned with OKEN Scanner

101. (*Continuare*)

sale au fost prezente timp de 3 zile, iar el a continuat să consume alcool în cantitate mare. Acum prezintă vărsături persistente și ameteli la ridicarea în picioare. În urma unei examinări, prezintă sensibilitate epigastrică severă și în hipocondrul drept, zgomote intestinale asurzite și pare că nu se simte bine. Se descoperă o colorare albăstruie în jurul ombilicului. Care este semnificația acestei constatări?

A. Este probabil ca un CT abdominal să arate pancreatită necrotizantă severă.
B. Este probabil ca radiografia abdominală simplă să arate calcifiere pancreatică.
C. Apendicita concomitentă trebuie să fie exclusă.
D. Are probabil o fistulă pancreatico-aortică.
E. Pseudochistul pancreatic este probabil prezent.

102. Un bărbat în vârstă de 36 de ani este internat în spital cu pancreatită acută. Pentru a determina severitatea bolii și riscul de mortalitate, se calculează BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis). Toate variabilele de mai jos sunt folosite pentru a calcula acest scor, CU EXCEPȚIA:

A. Vârsta mai mare de 60 de ani.
B. BUN mai mare de 35.
C. Stare mentală alterată.
D. Pleurezie.
E. Leucocite peste 15 000/μL.

103. Un bărbat în vârstă de 54 de ani este internat la secția de terapie intensivă cu pancreatită severă. IMC este 30 sau mai mare și are antecedente de diabet zaharat. Un CT abdominal efectuat arată pancreatită necrotizantă severă. El este în prezent afebril. Care dintre următoarele medicamente s-a dovedit a fi eficace în tratamentul pancreatitei acute necrotizante?

A. Calcitonina.
B. Cimetidina.
C. Glucagonul.
D. Imipenem.
E. Niciunul dintre cele de mai sus.

104. Care dintre următoarele afirmații este adevărată în ceea ce privește alimentarea enterală în pancreatita acută?

A. Un pacient cu dovezi persistente de necroză pancreatică pe CT, la 2 săptămâni după prezentarea acută, trebuie să fie menținut în repaus intestinal.
B. Toți pacienții cu creșteri ale nivelului amilazei și al lipazei, și dovezi CT de pancreatită trebuie să postească până la normalizarea amilazei și lipazei.

104. (*Continuare*)

C. S-a demonstrat că alimentarea enterală pe tub nazojejunal are mai puține complicații infecțioase decât alimentarea parenterală totală în abordarea terapeutică a pacienților cu pancreatită acută.
D. Pacienții care necesită îndepărtarea chirurgicală a pseudochisturilor pancreatice infectate trebuie să fie tratați numai parental.
E. S-a demonstrat că alimentarea parenterală totală menține integritatea tractului intestinal în pancreatita acută.

105. O femeie în vârstă de 47 de ani se prezintă la departamentul de urgență cu durere abdominală severă în zona mijlocie a abdomenului și care radiază în spate. Durerea a debutat acut și este ascuțită. Ea neagă crampe sau balonare. A avut două episoade de vărsătură cu material biliar de la începutul durerii, dar acest lucru nu a diminuat durerea. Pacienta evaluează durerea în prezent ca având nivelul 10 pe o scală de la 1 la 10 și aceasta se agravează în decubit dorsal. În ultimele luni, a prezentat episoade intermitente de dureri în epigastrul superior drept și mijlociu, care apar imediat postprandial, dar dispar în câteva ore. Acest lucru este asociat cu un sentiment de exces de gaz. Ea neagă orice antecedente de abuz de alcool. Nu are nici antecedente medicale de hipertensiune arterială sau hiperlipidemie. La examenul fizic, este agitată și ușor diaforetică. Semnele vitale sunt următoarele: ritmul cardiac 127 bătăi/min, tensiunea arterială 92/50 mmHg, frecvența respiratorie 20 respirații/min, temperatura 37,9°C, iar saturația de oxigen de 88% în aerul inspirat. Indicele de masă corporală este 29 kg/m^2. Examinarea cardiovasculară evidențiază o tahicardie regulată. Examinarea toracelui arată matitate bazală bilateral la percuție, cu câteva crepitante dispersate. La examinarea abdomenului, zgomotele intestinale sunt asurzite. Nu are erupții cutanate sau echimoze evidente la inspecția abdomenului; prezintă apărare musculară voluntară la palpare. Durerea la palpare este mai intensă în zonele periombilicală și epigastrică, fără sensibilitate de rebound. Nu sunt dovezi de icter, iar dimensiunea ficatului este de aproximativ 10 cm la percuție. Nivelul amilazei este 750 UI/L, iar al lipazei – 1 129 UI/L. Alte valori de laborator includ aspartat aminotransferaza (AST) 168 U/L, alanin aminotransferaza (ALT) 196 U/L, bilirubina totală 2,3 mg/dL, fosfataza alcalină 268 U/L, lactat dehidrogenaza (LDH) 300 U/L și creatinina 1,9 mg/dL. Hematocritul este 43%, și numărul de leucocite din sânge este 11 500/μL cu 89% neutrofile. Testarea gazelor arteriale sangvine arată un pH de 7,32, PCO_2 de 32 mmHg și PO_2 de 56 mmHg. Ecografia confirmă canalul biliar comun dilatat, cu dovezi de pancreatită manifestate ca un pancreas edematos și extins. La CT

Scanned with OKEN Scanner

105. (*Continuare*)
nu se decelează necroză. După administrarea a trei litri de ser fiziologic, tensiunea arterială ajunge la 110/60 mmHg, cu un ritm cardiac de 105 bătăi/min. Care dintre următoarele afirmații descrie cel mai bine fiziopatologia acestei boli?

A. Activarea intrapancreatică a enzimelor digestive cu autodigestie și leziuni ale celulelor acinare.
B. Chemotactismul neutrofilelor cu infiltrație și inflamație ulterioare.
C. Implicarea organelor distale și sindromul de răspuns inflamator sistemic legate de eliberarea de enzime pancreatice activate și citokine.
D. Toate cele de mai sus.

106. O femeie în vârstă de 25 de ani, cu fibroză chistică, este diagnosticată cu pancreatită cronică. Ea are risc pentru fiecare din următoarele complicații, CU EXCEPȚIA:

A. Deficit de vitamina B_{12}.
B. Deficit de vitamina A.
C. Carcinom pancreatic.
D. Deficit de niacină.
E. Steatoree.

107. Un bărbat în vârstă de 64 de ani se prezintă la medicul de familie din cauza diareii cronice. El relatează că are două sau trei scaune moi zilnic. Le descrie ca urât mirositoare și deseori lasă un inel uleios în toaletă. De asemenea, constată că defecarea urmează de multe ori după mese abundente, dar dacă postește sau consumă alimente sărace în grăsimi, scaunele sunt mai formate. Pe parcursul ultimelor 6 luni, a pierdut aproximativ 18 kg. În acest context, acuză episoade intermitente de dureri abdominale care pot fi destul de severe. El descrie durerea ca ascuțită și localizată în epigastrul mijlociu. El nu a solicitat evaluarea durerii anterior, dar, atunci când apare, își limitează aportul oral și tratează durerea cu

107. (*Continuare*)
medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. A observat că durerea nu a durat mai mult de 48 de ore și nu este asociată cu mesele. Istoricul medical include boală vasculară periferică și consum de tutun. Fumează în prezent un pachet de țigări pe zi. În plus, bea 2-6 beri pe zi. El a oprit complet consumul de alcool câte o săptămână, la un moment dat în trecut, fără simptome de sevraj. Medicamente sale actuale sunt aspirină 81 mg pe zi și albuterol inhalator cu doză măsurată (MDI) la nevoie. La examenul fizic, pacientul este slab, dar pare bine. Indicele de masă corporală este 18,2 kg/m^2. Semnele vitale sunt normale. Examinările cardiace și pulmonare sunt normale. Examinarea abdominală evidențiază sensibilitate epigastrică ușoară, fără durere la decompresiune și apărare. Dimensiunea ficatului este de 12 cm la percuție și marginea inferioară palpabilă la 2 cm sub rebordul costal drept. Nu are splenomegalie sau ascită. Prezintă pulsuri scăzute la nivelul membrelor inferioare bilateral. Radiografia abdominală demonstrează calcificări în zona epigastrică, iar CT confirmă faptul că aceste calcificări sunt situate în corpul pancreasului. Nu este remarcată dilatarea ductală pancreatică. Nivelul amilazei este 32 U/L, iar al lipazei – 22 U/L. Care este următorul pas cel mai potrivit în diagnosticarea și tratamentul acuzelor primare ale acestui pacient?

A. Recomandați pacientului să nu mai consume alcool și prescrieți enzime pancreatice.
B. Recomandați pacientului să nu mai consume alcool și prescrieți analgezice narcotice și enzime pancreatice.
C. Efectuați o angiografie pentru a evalua prezența bolii ischemice intestinale.
D. Prescrieți agenți prokinetici pentru a îmbunătăți golirea stomacului.
E. Trimiteți pacientul la colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP) pentru sfincterotomie.

RĂSPUNSURI

1. Răspunsul este B.
(Cap. 8 și 45) Tabloul clinic este în concordanță cu un tablou colestatic. Icterul nedureros necesită întotdeauna o evaluare extinsă, deoarece, multe dintre patologiile care stau la bază fiind grave, detectarea și intervenția timpurie oferă de multe ori singura speranță pentru un rezultat bun. Nu s-au evidențiat calculi în vezica biliară și pacientul nu prezintă nicio dovadă de colecistită clinică, așadar scanarea hepato-biliară cu acid iminodiacetic (HIDA) nu este indicată. În mod similar, antibioticele nu sunt necesare în acest moment. Tabloul colestatic fără creșterea semnificativă a transaminazelor constatată la testele funcționale hepatice face hepatita acută puțin probabilă. Anticorpii antimitocondriali sunt crescuți în cazurile de ciroză biliară primitivă (PBC), care se poate prezenta într-o manieră similară. Cu toate acestea, PBC este mult mai frecventă la femei decât la bărbați, iar vârsta medie de debut este a cincea sau a șasea decadă. Lipsa unei leziuni evidente pe CT nu exclude o sursă de colestază în arborele biliar. Cauzele maligne, cum ar fi colangiocarcinomul și tumora ampulei lui Vater, și cauzele nemaligne, precum colangita sclerozantă și boala Caroli, pot fi detectate doar prin vizualizarea directă

Scanned with OKEN Scanner

cu colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP). ERCP este utilă atât pentru diagnostic, cât și terapeutic, deoarece se pot face proceduri de stenting pentru a ameliora obstrucția.

2. Răspunsul este A.

(Cap. 9 și 36) Paracenteza diagnostică este parte a evaluării de rutină la un pacient cu ascită. Lichidul trebuie examinat pentru aspect, conținut de proteine, număr de celule și diferențial, precum și albumină. Trebuie efectuate studii citologice și culturi atunci când se suspectează infecție sau malignitate. Gradientul albumină serică/albumină în lichidul de ascită (SAG) oferă cea mai bună corelație cu presiunea în sistemul port. Un gradient mare (> 1,1 g/dL) este caracteristic ascitei cirotice necomplicate și diferențiază ascita cauzată de hipertensiune portală de cea de alte cauze în peste 95% din cazuri. Afecțiunile care cauzează un gradient scăzut includ mai multe procese „exsudative" cum ar fi infecția, bolile maligne și procesele inflamatorii. În mod similar, insuficiența cardiacă congestivă și sindromul nefrotic provoacă gradienți mari. La acest pacient, SAG este 1,5 g/dL, indicând un gradient crescut. Numărul redus de leucocite și celule polimorfonucleare face infecțiile bacteriene sau tuberculoza puțin probabile. Ascita chiloasă adesea se caracterizează printr-un lichid lăptos, opac, cu un nivel de trigliceride mai mare de 1 000 mg/dL pe lângă un SAG scăzut.

3. Răspunsul este E.

(Cap. 10) Pierderea în greutate involuntară este o constatare frecventă la persoanele mai în vârstă, care afectează mai mult de 25% dintre persoanele peste 65 de ani. Pierderea în greutate importantă clinic este definită ca o pierdere de peste 5% din greutatea corporală sau de 5 kg pe parcursul a 6-12 luni. La persoanele mai în vârstă, pierderea în greutate este asociată cu fractură de șold, ulcere de presiune, reducerea statusului funcțional și deces. Scăderea în greutate are mai multe cauze, cele mai frecvente fiind tumorile maligne, bolile inflamatorii sau infecțioase cronice, tulburările metabolice și psihice. La persoanele în vârstă este, de asemenea, important să se ia în considerare tulburările neurologice, inclusiv accidentul vascular cerebral care determină disfagie, pierderea progresivă a vederii și demență. Scăderea în greutate poate fi una dintre manifestările incipiente ale bolii Alzheimer. O cauză mai puțin recunoscută este lipsa accesului la alimente sau incapacitatea de a cumpăra produse alimentare. La evaluarea unei persoane care prezintă scădere involuntară în greutate, un examen fizic complet, inclusiv o examinare stomatologică, trebuie să fie efectuată pentru a evalua cauzele fizice evidente care ar duce la pierderea în greutate. Medicamentele pot duce, de asemenea, la modificări ale apetitului sau la pierdere în greutate. Pacienții trebuie să se supună screening-ului pentru cancer adecvat vârstei. La vârstnici pot fi utile mini-examinarea stării mentale (Mini-Mintal State Examination), mini-evaluare nutrițională (Mini-Nutritional Assessment), precum și evaluarea performanței activităților de zi cu zi. Poate fi, de asemenea, util să se observe alimentația pacientului. Depresia la vârstnici se poate manifesta prin pierderea poftei de mâncare și de aceea, trebuie să fie evaluată. Testele de laborator includ hemoleucograma completă, tablou metabolic complet, teste funcționale tiroidiene, viteza de sedimentare a hematiilor și proteina C reactivă. Testarea pentru HIV este indicată în cazul în care sunt identificați factori de risc.

4. Răspunsul este E.

(Cap. 13) Endoscopia, cunoscută de asemenea sub numele de esofagogastro-duodenoscopie (EGD), este cel mai bun test pentru evaluarea tractului gastro-intestinal proximal. Datorită imaginilor de înaltă calitate, tulburările de culoare, cum ar fi metaplazia Barrett și neregulile mucoasei sunt ușor de demonstrat. Sensibilitatea endoscopică este superioară celei a radiografiei cu bariu pentru leziuni ale mucoaselor. Deoarece endoscopul are un canal de instrumentație, specimenele pentru biopsie sunt ușor de obținut și dilatarea stricturilor poate fi, de asemenea, efectuată. Singurul avantaj oferit de radiografia cu bariu este absența cerinței de sedare, care, în unele populații cu risc de sedare conștientă, este un element important.

5. Răspunsul este E.

(Cap. 13) Disfagia intermitentă la alimente solide este un simptom clasic al inelul lui Schatzki, în care un inel esofagian distal se formează la joncțiunea mucoasei scuamocolumnare. Originea acestor inele este necunoscută; inelele mai mici, cu un lumen mai mare de 13 mm, sunt comune în populația generală (până la 15%). Când lumenul este mai mic de 13 mm, se poate produce disfagie. Inelele lui Schatzki apar de obicei la persoanele cu vârsta peste 40 de ani și de multe ori produc „sindromul steakhouse" (o bucată de friptură care rămâne blocată în inel). Inelele sunt ușor de tratat prin dilatare. Sindromul Plummer-Vinson este caracterizat, de asemenea, de inele esofagiene, dar, de obicei, acestea apar în esofagul proximal, sunt asociate cu anemia feriprivă și apar la femeile de vârstă mijlocie. Acalazia implică disfagie atât la alimente solide, cât și la lichide, de multe ori cu regurgitare. Adenocarcinomul include adesea disfagie la alimente solide și la lichide în stadiile tardive. Cele mai multe diverticule esofagiene sunt asimptomatice.

6. Răspunsul este B.

(Cap. 13) În afară de disconfortul și complicațiile locale ale bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), o serie de alte locații nelegate de GI pot avea o complicație legată de aceasta. Sindroamele cu o asociere bine stabilită cu BRGE includ tusea cronică, laringita, astmul și eroziunile dentare. Alte boli au implicat BRGE ca potențial

Scanned with OKEN Scanner

agent contributor, dar rolul BRGE este mai puțin bine stabilit. Acestea includ faringita, fibroza pulmonară, sinuzita cronică, aritmiile cardiace, apneea de somn și pneumonia de aspirație recurentă.

7. Răspunsul este A.

(Cap. 13) Acest pacient are simptome de esofagită. La pacienții infectați cu HIV, diverse infecții duc la această boală, inclusiv virusul herpes simplex (HSV), citomegalovirusul (CMV), virusul varicelo-zosterian (VZV), *Candida* și HIV în sine. Absența aftelor nu exclude *Candida* ca o cauză de esofagită, EGD fiind necesar pentru diagnostic. CMV determină în mod clasic ulcere serpiginoase în esofagul distal care se pot coagula pentru a forma ulcere gigantice. Periajul singur este insuficient pentru diagnostic, biopsia fiind necesară, evidențiind incluziuni intranucleare și intracitoplasmatice cu nuclei măriți în fibroblastele mari și celulele endoteliale. Având în vedere simptomele de deglutiție observate, ganciclovirul i.v. este tratamentul de elecție. Valganciclovirul este un preparat oral eficace. Foscarnetul este util în tratarea infecțiilor cu CMV rezistente la ganciclovir. Virusul herpes simplex se manifestă cu vezicule și ulcerații esofagiene, cu constatarea caracteristică, pe biopsie, de degenerare și edem celular cu modificări ale nucleilor cu aspect de sticlă mată. Se poate trata cu aciclovir sau foscarnet în cazurile rezistente. Esofagita candidozică se caracterizează prin plăci nodulare galbene înconjurate de o zonă eritematoasă. Tratamentul necesită de obicei fluconazol. Esofagita cu HIV este destul de rezistentă la tratament. Pe EGD, ulcerațiile apar profunde și liniare. Ca tratament, se administrează Talidomidă sau glucocorticoizi orali, și trebuie luată în considerare terapia antiretrovirală foarte activă.

8. Răspunsul este D.

(Cap. 13) Pacientul are ulcer duodenal care este aproape universal cauzat de infecția cu *H. pylori*, cu toate că, într-o minoritate de cazuri, utilizarea AINS poate să faciliteze dezvoltarea sau să fie singura cauză identificată. Pacientul lua acetaminofen și nu un AINS tradițional, ceea ce face ca ulcerul peptic asociat cu *H. pylori* să fie cauza cea mai probabilă a manifestărilor. Infecția cu *H. pylori* este strâns corelată cu avansarea în vârstă, statutul socioeconomic scăzut și nivelul scăzut de educație. După infecția inițială, gastrita antrală este foarte frecventă, iar într-o serie de cazuri, se formează ulcere duodenale sau gastrice. Asociată cu aceste condiții este dezvoltarea cancerului gastric sau a limfomului MALT. Ulcerul duodenal se malignizează rareori, dar aceasta nu este o constatare rară în cancerul gastric. După descoperirea ulcerului, tratamentul de elecție este eradicarea *H. pylori* în plus față de supresia acidului.

9. Răspunsul este D.

(Cap. 14) Testarea neinvazivă pentru infecția cu *H. pylori* este recomandată la pacienții cu simptome sugestive și nicio altă indicație pentru endoscopie, de exemplu, sângerare GI, simptome atipice. Mai multe teste au o sensibilitate și specificitate bune, inclusiv serologia plasmatică pentru *H. pylori*, testul respirator cu uree ^{14}C sau ^{13}C și testul antigenului fecal pentru *H. pylori*. Sensibilitatea și specificitatea sunt mai mari de 80% și, respectiv, 90% pentru serologie, în timp ce, la testul respirator cu uree și testarea antigenului fecal, sunt mai mari de 90% pentru ambele. Serologia nu este utilă pentru urmărirea la scurt timp după terminarea terapiei, deoarece titrurile anticorpilor au nevoie de câteva săptămâni sau luni să scadă. Testul respirator cu uree, care se bazează pe prezența ureazei secretate de *H. pylori* pentru a digera ureea radioactivă înghițită și a elibera ^{14}C sau ^{13}C ca parte a amoniacului, este simplu și rapid. Este util pentru urmărirea timpurie, deoarece necesită ca bacteriile vii să secrete urează și să producă un test pozitiv. Limitele testului includ nevoia ingestiei de material radioactiv, chiar dacă este o doză mică, și rezultate fals negative în cazul utilizării recente a IPP, antibiotice sau compuși cu bismut. Testarea antigenului în fecale este o metodă ieftină și convenabilă, dar nu este stabilită ca dovadă de eradicare.

10. Răspunsul este A.

(Cap. 14) H. pylori trebuie eradicat la pacienții cu ulcer peptic demonstrat, indiferent de numărul de episoade, de severitate, de prezența unor factori de confuzie (de exemplu, ingestia AINS) sau simptomatologie. Eradicarea documentată a *H. pylori* este asociată cu rate de recurență substanțial mai mici și cu ameliorarea simptomelor. Tratarea pacienților cu BRGE, care necesită tratament de reducere a acidului pe termen lung, și rolul eradicării *H. pylori* pentru a preveni cancerul gastric sunt controversate. Regimurile de 14 zile sunt cele mai eficiente. Durata mai scurtă de tratament cu medicamentele actuale disponibile are rate ridicate de recurență. Regimurile cu terapie dublă nu sunt recomandate din cauza ratelor de eradicare de sub 80%. Sunt disponibile mai multe combinații (Tabelul 14-4). Regimurile cu terapie triplă (un antiacid plus două antibiotice), timp de 14 zile, au o rată de eradicare de 85-90%. Rezistența la antibiotice este cea mai frecventă cauză a eșecului eradicării la pacienții complianți. Din păcate, nu este niciun test disponibil în prezent pentru sensibilitatea *H. pylori* la terapia directă. Terapia cvadruplă trebuie rezervată pacienților la care nu s-a produs eradicarea după o cură inițial eficientă.

11. Răspunsul este C.

(Cap. 14) Nivelurile gastrinei à jeun pot fi crescute într-o varietate de afecțiuni, inclusiv gastrita atrofică, cu sau fără anemie pernicioasă, hiperplazia celulelor G și terapia supresoare a acidului (nivelurile gastrinei cresc ca urmare a pierderii feedback-ului negativ). Preocuparea la diagnosticarea unui pacient cu ulcer persistent, după terapia optimă, este sindromul Zollinger-Ellison (ZES). Rezultatul nu este suficient pentru a pune un diagnostic, deoarece nivelurile gastrinei pot fi crescute într-o

Scanned with OKEN Scanner

varietate de condiții. De asemenea, secreția de acid bazală ridicată este în concordanță cu ZES, dar până la 12% dintre pacienții cu ulcer peptic pot avea secreții de acid bazale de până la 15 meq/h. Astfel, sunt necesare teste suplimentare. Nivelurile gastrinei pot crește postprandial (> 200%), dar acest test nu distinge hiperfuncția celulelor G de ZES. Cel mai bun test în acest context este cel de stimulare a secretinei. O creștere a nivelului de gastrină mai mare de 200 pg în 15 de minute de la administrarea a 2 μg/kgcorp de secretină în bolus i.v. are o sensibilitate și specificitate mai mare de 90% pentru ZES. Ecoendoscopia este utilă în localizarea tumorii secretoare de gastrină după ce s-a obținut testul cu secretină pozitiv. Testarea genetică pentru mutații ale genei care codifică proteina menină poate detecta fracțiunea de pacienți cu gastrinoame, care sunt o manifestare a neoplaziei endocrine multiple de tip I (sindromul Wermer). Gastrinomul este a doua cea mai frecventă tumoră în acest sindrom după adenomul paratiroidian, dar incidența sa de vârf este, în general, în a treia decadă de vârstă.

12. Răspunsul este B.

(Cap. 15) Pacienta prezintă simptome gastrointestinale nespecifice, dar prezența pierderii în greutate sugerează un sindrom de malabsorbție. Pacienții cu intoleranță la lactoză sunt de obicei în măsură să lege simptomele de consumul de produse lactate și, de asemenea, raportează un istoric de crampe puternice și flatulență. Prin urmare, o dietă fără lactoză este puțin probabil să fie de ajutor. Pacientul nu are diaree nocturnă, care este în mod obișnuit o caracteristică a steatoreei, împreună cu scaune care plutesc în toaletă. În absența unor simptome care sugerează malabsorbția de grăsimi, primul test nu ar trebui să fie cel de măsurare a grăsimilor fecale. Deoarece pacientul a pierdut în greutate, sindromul de intestin iritabil este exclus și este puțin probabil să fie utilă creșterea cantității de fibre în dietă. În cele din urmă, simptomele ei pot fi în concordanță cu boala celiacă. Disponibilitatea pe scară largă a testelor pentru anticorpi antigliadină, antiendomisiali și tTG face ca aceștia să poată fi măsurați cu ușurință în sângele periferic. Testarea anticorpilor antiendomisiali are o sensibilitate de 90-95% și specificitate egală, ceea ce o face un prim test rezonabil la persoanele simptomatice. Totuși, prezența anticorpilor nu este diagnostică; se recomandă biopsia duodenală care va evidenția atrofia vilozităților, absența sau înălțimea redusă a vilozităților, aspect cuboidal al celulelor epiteliale de suprafață, precum și creșterea numărului de limfocite și plasmocite în lamina propria. Aceste modificări regresează la îndepărtarea completă a glutenului din dietă.

13. Răspunsul este B.

(Cap. 15) Sindromul de intestin scurt este un termen descriptiv ce se referă la multe complicații clinice care pot apărea după rezecția de lungimi diferite a intestinului subțire. Rareori, aceste complicații pot fi din cauza anomaliilor congenitale ale intestinului subțire. Cel mai frecvent la adulți, sindromul de intestin scurt apare în boala vasculară mezenterică, boala primară a mucoasei sau a submucoasei (boala Crohn) și intervenții fără boli preexistente ale intestinului subțire, cum ar fi traumatismul. Factori multipli contribuie la diaree și steatoree, inclusiv hipersecreția de acid gastric, valorile crescute ale acizilor biliari în colon, din cauza reabsorbției absente sau scăzute în intestinul subțire, și intoleranța la lactoză din cauza creșterii secreției de acid gastric. Simptomele nonintestinale pot include calculi renali de oxalat de calciu din cauza unei creșteri a absorbției oxalatului de către intestinul gros cu hiperoxaluria ulterioară. Acest lucru se poate datora acizilor grași crescuți în colon care se leagă de calciu și, astfel, calciul din intestin nu este liber să lege oxalatul și oxalatul liber este absorbit în intestinul gros. Creșterea acumulării de acid biliar generează calculi biliari de colesterol prin suprasaturarea bilei în vezica biliară. Hipersecreția gastrică de acid este bine descrisă și considerată a apărea din cauza pierderii inhibiției secreției de acid gastric, deoarece intestinul scurt nu secretă hormoni de inhibare. Bolile coronariene nu sunt descrise ca o complicație a sindromului de intestin scurt.

14. Răspunsul este E.

(Cap. 15) Pacientul prezintă simptome sugestive pentru boala Whipple cu o boală multisistemică cronică, incluzând de multe ori diareea/steatoree, artralgii migratoare, pierdere în greutate și probleme cardiace sau ale SNC. În general, debutul este insidios; demența este o constatare tardivă și semn de pronostic nefavorabil. Boala apare în primul rând la bărbații caucazieni de vârstă mijlocie. Diagnosticul necesită biopsia intestinului subțire și demonstrarea de macrofage PAS pozitive în intestinul subțire. Bacilii mici sunt adesea prezenți și sugerează diagnosticul de boală Whipple. Macrofage similare pot fi găsite și în alte organe afectate, de exemplu, SNC. Limfatica dilatată este prezentă la pacienții cu limfangiectazii intestinale. Infiltrația de celule mononucleare în lamina propria este adesea demonstrată la pacienții cu celiachie tropicală și vilozitățile plate cu hiperplazia cu cripte sunt semnul distinctiv al bolii celiace.

15. Răspunsul este D.

(Cap. 15) Acest pacient are un gap osmolar în fecale (osmolaritate măsurată/osmolaritate calculată) mai mic de 50 mosmol/L, sugerând o cauză secretorie mai degrabă decât osmotică pentru diaree. Cauzele secretorii ale diareii includ diareea mediată de toxine (holeră, *Escherichia coli* enterotoxigenic) și diareea intestinală mediată de peptide, în care fiziopatologia majoră este un secretagog luminal sau circulant. Distincția între diareea secretorie și cea osmotică ajută la formarea unui diagnostic diferențial. Diareea secretorie nu va scădea substanțial în timpul unui post și are un gap osmolar scăzut. Diareea osmotică va scădea, în general, în timpul unui post și are un gap

Scanned with OKEN Scanner

osmolar mare (> 50 mosmol/L). Sprue celiac, pancreatita cronică, deficitul de lactază și boala Whipple provoacă toate o diaree osmotică.

16. Răspunsul este E.

(Cap. 15 și 16) Malabsorbția de cobalamină poate să apară ca urmare a unor boli cu localizări anatomice multiple, de la stomac la ileon. În trecut, testul Schilling a fost utilizat pentru a evalua absorbția de cobalamină, dar acest test nu mai este disponibil comercial în prezent. Cobalamina este în primul rând prezentă în carne, dar deficitul alimentar este rar, cu excepția vegetarienilor stricți. Cobalamina din alimente este legată în stomac de proteina de legare R, care este sintetizată în glandele salivare și de stomac. Complexul cobalamină-proteină de legare R necesită un mediu acid. Prin urmare, aclorhidria din orice cauză poate duce la incapacitatea de detașare a cobalaminei de alimente și legarea de proteina R. Absorbția cobalaminei necesită prezența factorul intrinsec, care permite absorbția de receptori specifici în ileon. Factorul intrinsec este produs și eliberat de celulele parietale gastrice. Astfel, anemia pernicioasă, atrofia autoimună a celulelor parietale, este o cauză a malabsorbției de cobalamină. Enzimele pancreatice proteazice lizează complexul cobalamină-proteine R pentru a elibera cobalamina în intestinul proximal unde este legată de factorul intrinsec pentru absorbție ileală. Astfel, o deficiență a enzimelor pancreatice, ca în pancreatita cronică, poate duce la malabsorbția de cobalamină. În cele din urmă, factorul intrinsec-cobalamină este absorbit printr-un epiteliu intact în ileon. Inflamația (boala Crohn) sau absența (îndepărtarea chirurgicală) ileonului va provoca malabsorbția de cobalamină. Intestinul gros nu este implicat în absorbția de cobalamină; astfel, colita ulcerativă, limitată la intestinul gros, nu va provoca sindromul de malabsorbție.

17. Răspunsul este D.

(Cap. 17) Incidența bolii inflamatorii intestinale este puternic influențat de etnie, localizare și factorii de mediu. Ambele afecțiuni au cea mai mare incidență în Marea Britanie și America de Nord, iar incidența maximă are o distribuție bimodală a vârstei de prezentare: 15-30 ani și 60-80 ani. Incidența atât a colitei ulcerative, cât și a bolii Crohn este cea mai mare în rândul evreilor Ashkenazi. Prevalența scade progresiv în populațiile caucaziene, afro-americane, hispanice și asiatice non-evrei. Fumatul este asociat cu o incidență scăzută de colită ulcerativă, dar poate provoca boala Crohn. Utilizarea contraceptivelor orale este asociată cu o incidență ușor crescută a bolii Crohn, dar nu cu colita ulceroasă. Gemenii monozigoți sunt foarte concordanți pentru boala Crohn, dar nu pentru colita ulceroasă.

18. Răspunsul este C.

(Cap. 17) Diareea cronică cu sânge, asociată cu pierderea în greutate și simptome sistemice la o persoană tânără, este foarte sugestivă de boli inflamatorii intestinale. Constatările chirurgicale sugerează leziuni discontinue, care sunt tipice pentru boala Crohn. Colita ulcerativă, în contrast, afectează de regulă rectul și evoluează caudal de acolo, fără ca mucoasa normală până la zona de inflamație să se termine. Prezența stricturilor și a fisurilor susține în continuare diagnosticul de boală Crohn, deoarece acestea nu sunt caracteristici ale colitei ulcerative. Microscopic, colita ulcerativă și boala Crohn pot prezenta abcese criptice și, deși boala Crohn este mai des transmurală, îngroșarea întregului perete intestinal poate fi prezentă în colita ulcerativă. Semnul distinctiv al bolii Crohn sunt granuloamele, care pot fi prezente în întregul perete intestinal și implică ganglionii limfatici, mezenterul, peritoneul, ficatul și pancreasul. Deși patognomonice pentru boala Crohn, granuloamele se găsesc doar în aproximativ jumătate dintre rezecțiile chirurgicale. Vilozitățile plate nu sunt întotdeauna prezente și sunt mai frecvent întâlnite în boala celiacă.

19. Răspunsul este D.

(Cap. 17) Există o serie de manifestări dermatologice ale bolii inflamatorii intestinale și fiecare tip are o anumită predilecție pentru diferite boli dermatologice. Acest pacient are piodermită cangrenoasă, care poate apărea la maximum 12% dintre pacienții cu colită ulcerativă și se caracterizează printr-o leziune care începe ca o pustulă și progresează concentric, pielea din jur rămânând normală. Leziunile ulcerează, având margini violacee și eritem în jur. Acestea sunt de obicei localizate pe membrele inferioare. De multe ori, leziunile sunt dificil de tratat și răspund slab la colectomie; în mod similar, piodermita cangrenoasă nu este prevenită prin colectomie. Tratamentul include frecvent antibiotice i.v., glucocorticoizi, dapsonă, infliximab și alți agenți imunomodulatori. Eritemul nodos este mai frecvent în boala Crohn și atacurile se corelează cu simptomele intestinale. Leziunile sunt de obicei noduli numeroși, roșii, calzi, dureroși, au 1-5 cm în diametru și sunt localizați la nivelul picioarelor și al brațelor. Psoriazisul este mai frecvent în colita ulceroasă. În cele din urmă, piodermita vegetantă este o afecțiune rară în zonele intertriginoase, raportată ca o manifestare cutanată a bolii inflamatorii intestinale.

20. Răspunsul este D.

[Cap. 17, Cochrane Database Syst Rev 2007 17 oct.; (4)] În ciuda faptului că s-a descris ca o entitate clinică de peste un secol, etiologia bolii inflamatorii intestinale rămâne neclarificată. Teoria actuală este legată de o interacțiune între stimulii inflamatori la persoanele predispuse genetic. Studiile recente au identificat un grup de gene sau polimorfisme care conferă risc de boală inflamatorie intestinală. Agenții microbiologici multipli, inclusiv unii care rezidă ca floră „normală", pot iniția boala inflamatorie intestinală, declanșând un răspuns inflamator. Microorganismele anaerobe (de exemplu, *Bacteroides*

Scanned with OKEN Scanner

și *Clostridia* spp.) pot fi responsabile pentru inducerea inflamației. Alte microorganisme, din motive neclare, pot avea efectul opus. Aceste microorganisme „probiotice" includ *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Taenia suis* și *Saccharomyces boulardii*. Se știe că *Shigella*, *Escherichia* și *Campylobacter* spp. provoacă inflamație. Studiile terapiei probiotice la adulții și copiii cu boală inflamatorie intestinală au arătat beneficiul potențial pentru reducerea activității bolii.

21. Răspunsul este D.

(Cap. 17) Metotrexatul, azatioprina, ciclosporina, tacrolimusul și anticorpii anti-factor de necroză tumorală (TNF) sunt opțiuni rezonabile pentru pacienții cu CD, în funcție de gradul macroscopic al bolii. Pneumonia este o complicație rară, dar gravă a tratamentului cu metotrexat. Colangita sclerozantă primară este o manifestare extraintestinală a bolii inflamatorii intestinale. Pancreatita este o complicație mai puțin frecventă a azatioprinei și pacienții cu boală inflamatorie intestinală tratați cu azatioprină au risc de patru ori mai mare de a dezvolta limfom. Terapia cu anticorpi anti-TNF este asociată cu un risc crescut de tuberculoză, histoplasmoză diseminată și multe alte infecții.

22. Răspunsul este C.

(Cap. 18) Sindromul de colon iritabil este caracterizat prin: recidiva durerilor în abdomenul inferior, cu modificarea pattern-ului defecației pe o perioadă de timp, fără agravare progresivă, debutul simptomelor în perioade de stres sau supărări emoționale, lipsa altor simptome sistemice, cum ar fi febră, pierdere în greutate, și scaun cu volum mic, fără dovezi de sânge. Semnele de avertizare că simptomele pot fi din alte cauze decât sindromul de intestin iritabil includ prezentarea pentru prima dată la vârstă avansată, evoluție progresivă de la momentul debutului, diaree persistentă după un post de 48 de ore și prezența diareii nocturne sau a scaunelor steatoreice. Fiecare pacient, cu excepția pacientului C, prezintă simptome „de avertizare" care ar trebui să determine o evaluare suplimentară.

23. Răspunsul este C.

(Cap. 18) Cu toate că acest pacient are semne și simptome compatibile cu sindromul de colon iritabil, diagnosticul diferențial este extins. Câteva teste sunt necesare pentru pacienții care au simptomele tipice ale acestui sindrom și nu prezintă manifestări de alarmă. La acest pacient, manifestările de alarmă includ anemie, VSH crescut și leucocite în scaun. Caracteristicile de alarmă mandatează continuarea investigațiilor pentru a exclude alte tulburări gastrointestinale, cum ar fi patologia colonului, inclusiv boala diverticulară sau bolile inflamatorii intestinale. În acest caz, colonoscopia, pentru a evalua leziunile luminale și caracteristicile mucoasei, ar fi primul pas logic. În acest moment, cu semnele de avertizare, terapia empirică pentru sindromul de colon iritabil este prematură. Reasigurarea, laxative de volum și antidepresivele sunt toate terapii de luat în considerare în cazul în care un pacient are într-adevăr sindrom de colon iritabil.

24. Răspunsul este D.

(Cap. 18). Până la 80% dintre pacienții cu sindrom de colon iritabil au, de asemenea, caracteristici psihice anormale; cu toate acestea, niciun diagnostic psihiatric unic nu predomină. Mecanismul nu este bine înțeles, dar poate implica praguri modificate ale durerii. Deși acești pacienți sunt hipersensibili la stimulii colonici, acest lucru nu ajunge la nivelul sistemului nervos periferic. Imagistica cerebrală funcțională arată activitate disparată în, de exemplu, cortexul median cingular, dar anatomia creierului nu deosebește pacienții cu sindrom de colon iritabil de cei fără acest sindrom. A fost raportată o asociere între un istoric de abuz sexual și sindromul de colon iritabil. Nu este raportată nicio asociere cu bolile cu transmitere sexuală. Pacienții cu sindrom de colon iritabil nu au un risc crescut de autoimunitate.

25. Răspunsul este B.

(Cap. 19) Pacientul se prezintă cu semne clasice de diverticulită, cu febră, dureri abdominale de obicei în flancul stâng, anorexie sau constipație puternică și leucocitoză. Acest lucru se întâmplă cel mai frecvent la persoanele în vârstă. Pacienții se pot prezenta cu abdomen acut din cauza perforării, deși acest lucru se întâmplă în mai puțin de 25% din cazuri. Radiografiile abdomenului sunt rareori de ajutor, dar pot evidenția rareori prezența unui nivel lichid-aer în flancul stâng indicând un diverticul gigant cu perforație iminentă. CT cu substanță de contrast p.o. este modalitatea de diagnosticare preferată, cu următoarele constatări: diverticul sigmoidian, perete colon îngroșat mai mult de 4 mm și inflamație în spațiul pericolic cu sau fără colectarea de material de contrast sau lichid. Abcesele, dacă sunt prezente, vor fi evidențiate de asemenea pe CT. Clisma cu bariu și colonoscopia trebuie evitate în diverticulita acută, deoarece insuflarea aerului sau a materialelor de contrast poate duce la perforare. Deși boala diverticulară poate duce la hematochezie, aceasta nu este, în general, legată temporal de diverticulită.

26. Răspunsul este B.

(Cap. 19) Managementul medical este adecvat pentru mulți pacienți cu boală diverticulară necomplicată. Boala necomplicată este însoțită de febră, dureri abdominale, leucocitoză și anorexie/constipație puternică, în timp ce boala complicată le include pe acestea cu formarea de abcese, perforații, stricturi sau fistule. Bolile necomplicate reprezintă cel puțin 75% dintre cazuri. Tratamentul medical implică în general repaus și antibiotice intestinale, de obicei, trimetoprim/sulfametoxazol sau ciprofloxacină și metronidazol, vizând bacilii gram-negativi aerobi și bacteriile anaerobe. Înainte, se credea că

Scanned with OKEN Scanner

pacienții cu mai mult de două atacuri de diverticulită necesită terapie chirurgicală, dar datele mai noi sugerează că acești pacienți nu au un risc crescut de perforare și pot continua managementul medical. Pacienții cu tratament imunosupresor, insuficiență renală cronică sau boală vasculară de colagen au un risc de cinci ori mai mare de perforare în timpul atacurilor recurente. Tratamentul chirurgical este indicat pentru pacienții cu risc chirurgical scăzut și boală complicată.

27. Răspunsul este B.

(Cap. 19). Hemoroizii pot fi interni sau externi; cu toate acestea, sunt în mod normal interni și pot ajunge în poziție externă. Hemoroizii sunt stadializați astfel: stadiul I, mărire cu sângerare; stadiul II, protruzie cu reducere spontană; stadiul III, protruzie care necesită reducerea manuală; stadiul IV, protruzie ireductibilă. Stadiul I, în care se află pacientul, se tratează cu suplimentarea fibrelor, supozitoare cu cortizon și/sau scleroterapie. Stadiul II se tratează cu fibre și supozitoare cu cortizon. Pacienților în stadiul III li se recomandă cele trei terapii anterioare și bandare sau hemoroidectomie chirurgicală. Pacienții în stadiul IV beneficiază de fibre și terapie cu cortizon, precum și de hemoroidectomie chirurgicală. În timp ce sângerarea substanțială a GI superior poate duce la hematochezie, absența semnelor/simptomelor sugestive și rezultatele consistente ale hemoroizilor nu indică nevoia de endoscopie superioară.

28. Răspunsul este A.

(Cap. 19) Abcesul anorectal este o cavitate care conține o cantitate anormală de lichid în regiunea anorectală. Abcesul anorectal este cauzat de infecția care implică glandele din jurul canalului anorectal. Boala este mai frecventă la bărbați, cu o incidență maximă în deceniile 3-5 de viață. Pacienții cu diabet zaharat, boală inflamatorie intestinală sau cu sistem imunitar compromis au un risc crescut pentru această afecțiune. Durerea perianală la defecare și febra sunt simptome comune.

29. Răspunsul este C.

(Cap. 19) Acest pacient are simptome (izolare socială), semne (miros neplăcut) și factori de risc (multiparitate) pentru procidență rectală (prolaps rectal) și incontinență fecală. Procidența este mult mai frecventă la femei decât la bărbați și este adesea asociată cu tulburări ale planșeului pelvian. Nu este neobișnuit pentru acești pacienți să devină retrași social și să sufere de depresie din cauza incontinenței fecale asociate. Mirosul este un rezultat al igienei perianale necorespunzătoare din cauza prolapsului rectal. Deși depresia la persoanele în vârstă este o problemă medicală importantă, inițierea tratamentului medical pentru depresie este prematură în evaluarea acestui pacient. Malignitatea ocultă și anomaliile tiroidiene pot provoca incontinență fecală și depresie, dar un examen fizic poate conduce la diagnostic și la evitarea investigațiilor costisitoare. Deseori, pacienții sunt preocupați de faptul că au o masă rectală sau carcinom. Examinarea după o clismă face de multe ori prolapsul aparent. Terapia medicală constă în laxative de volum sau fibre. Corecția chirurgicală este tratamentul de elecție.

30. Răspunsul este E.

(Cap. 19) Terapia chirurgicală este indicată la toți pacienții cu risc chirurgical scăzut și boală diverticulară complicată. Pacienții cu cel puțin două episoade de diverticulită, care necesită spitalizare pentru că boala nu răspunde la tratament medical sau care dezvoltă complicații intraabdominale, sunt considerați a avea boală complicată. Ceea ce complică diverticulita recidivantă la acest pacient este probabil o fistulă enterovezicular care cauzează pneumaturia. Studiile indică faptul că pacienții mai tineri (< 50 ani) pot prezenta o formă mai agresivă a bolii comparativ cu pacienții mai în vârstă și, prin urmare, așteptarea a mai mult de două atacuri înainte de a lua în considerare o intervenție chirurgicală nu este recomandată. Rifaximina este un antibiotic cu spectru larg, slab absorbit care, atunci când este combinat cu o dietă bogată în fibre, se asociază cu simptome mai puțin frecvente la pacienții cu boală diverticulară necomplicată. Pneumaturia reprezintă o urgență chirurgicală potențială și nu trebuie confundată cu proteinuria.

31. Răspunsul este A.

(Cap. 20) Ischemia mezenterică este o boală relativ mai rară și extrem de morbidă. De obicei, ischemia mezenterică acută este cauzată de embolia arterială (de obicei, de la inimă) sau de tromboza într-un pat vascular bolnav. Factorii de risc majori includ vârsta, fibrilația atrială, boala valvulară, cateterismul arterial recent și infarctul miocardic recent. Ischemia apare atunci când intestinul este insuficient perfuzat de circulația splanhnică. Această alimentare cu sânge are colateralizare extinsă și poate primi până la 30% din debitul cardiac, ceea ce face perfuzia scăzută un eveniment mai puțin frecvent. Pacienții cu ischemie mezenterică acută se vor prezenta frecvent cu durere disproporționată față de examinarea fizică inițială. Deoarece ischemia persistă, vor urma semne peritoneale și colaps cardiovascular. Mortalitatea este mai mare de 50%. În timp ce imaginile radiografice pot sugera ischemie, standardul de aur pentru diagnosticare este laparotomia.

32. Răspunsul este C.

(Cap. 22) Se crede că obstrucționarea lumenului apendicular duce de obicei la apendicită. Deși obstrucția este cel mai frecvent cauzată de fecalit, care rezultă din acumularea și îngroșarea materiilor fecale în jurul fibrelor vegetale, au fost descrise și alte cauze. Aceste alte cauze posibile includ foliculi limfoizi extinși asociați cu infecții virale (de exemplu, rujeolă), bariu compactat, parazitoze (de exemplu, oxiuri, *Ascaris* și tenie) și tumori cum ar fi carcinomul sau carcinoidul. Colelitiaza este o cauză comună a pancreatitei acute.

Scanned with OKEN Scanner

33. Răspunsul este E.

(Cap. 22) Infecția cu *Yersinia* poate provoca apendicita acută după apariția obstrucției. Titrurile de anticorpi de fixare a complementului mari au fost găsite în până la 30% dintre cazurile dovedite de apendicită acută. Apendicita cronică este destul de rară, dar poate apărea ca urmare a tuberculozei, a amebiazei și a actinomicozei.

34. Răspunsul este A.

(Cap. 22) Pacientul se prezintă cu manifestările clasice pentru apendicita acută cu anorexie, progresie la dureri periombilicale vagi, urmate de localizarea pe flancul drept. Subfebrilitatea și leucocitoza sunt frecvent prezente. Deși apendicita acută este în primul rând un diagnostic clinic, modalitățile imagistice sunt frecvent folosite deoarece simptomele nu sunt întotdeauna clasice. Radiografia este uneori de ajutor, cu excepția cazului când un fecalit opac se găsește în flancul drept (< 5% din cazuri). Ecografia poate demonstra o anexă mărită, cu un perete gros, dar este cel mai util să se excludă patologia ovariană, abcesul tubo-ovarian sau sarcina extrauterină. Recent, CT nativ și cu contrast s-a dovedit superior ecografiei sau radiografiei simple în diagnosticul apendicitei acute, cu o valoare predictivă pozitivă de 95-97% și o acuratețe generală de 90-97%. Constatările includ adesea un apendice îngroșat cu aderențe periapendiculare și, de multe ori, prezența unui fecalit. Aerul liber este mai puțin frecvent, chiar și în cazul unui apendice perforat. Nevizualizarea apendicelui la CT este asociată cu concluziile chirurgicale de apendice normal în 98% dintre cazuri. Colonoscopia nu are niciun rol în diagnosticarea apendicitei acute.

35 și 36. Răspunsurile sunt C și, respectiv, D.

(Cap. 22) Pacientul se prezintă după mai multe luni de dureri abdominale epigastrice, care se accentuează după masă. Simptomele sale sunt extrem de sugestive pentru ulcer peptic, cu agravarea durerii după masă sugerând un ulcer duodenal. Prezentarea curentă cu abdomen acut și aer liber subdiafragmatic sugerează un viscer perforat. Vezica biliară perforată este mai puțin probabilă, având în vedere durata simptomelor și absența simptomelor sistemice semnificative care însoțesc adesea această afecțiune. Deoarece pacientul este relativ tânăr, fără factori de risc pentru ischemie mezenterică, intestinul necrotic de la un infarct este foarte puțin probabil. Pancreatita poate avea o prezentare similară, dar un pancreas nu poate să se perforeze și să elibereze aer liber. Peritonita este cel mai frecvent asociată cu infecția bacteriană, dar poate fi cauzată de prezența anormală a fluidelor fiziologice, de exemplu, conținutul gastric, biliar, enzime pancreatice, sânge, urină sau corpuri străine. În acest caz, peritonita este cel mai probabil cauzată de prezența de suc gastric în cavitatea peritoneală, după perforarea unui ulcer duodenal care a permis acestor sucuri să părăsească lumenul intestinal.

37. Răspunsul este B.

(Cap. 23) Diareea infecțioasă acută rămâne o cauză de deces la nivel mondial, în special în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani. Principalele categorii de boli diareice acute includ diareea neinflamatorie, inflamatorie și penetrantă. *Vibrio cholerae* provoacă diaree prin producerea unei enterotoxine, care este caracteristică diareii neinflamatorii. După ingestia unui număr mare (10^5-10^6) de microorganisme, *V. cholerae* se atașează de marginea în perie a enterocitelor intestinului subțire și produce toxina holerică. Caracteristica clinică principală a bolii diareice cauzate de producerea de toxine este diareea apoasă abundentă, care nu conține sânge. Leucocitele fecale sunt de obicei absente în diareea neinflamatorie. Cu toate acestea, se poate observa o creștere ușoară a lactoferinei fecale, deoarece acest test este mai sensibil pentru a detecta prezența inflamației ușoare. Alți patogeni care sunt cauze comune ale diareii neinflamatorii sunt *Escherichia coli* enterotoxigenă, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* și unele virusuri. Locul inflamației în diareea inflamatorie este, de obicei, colonul sau intestinul subțire distal. În diareea inflamatorie, leucocitele invadează peretele intestinal. Agentul patogen specific în diareea inflamatorie este *Shigella dysenteriae*. Scaunele cu sânge sunt comune, iar scaunul conține cantități mari de leucocite fecale și lactoferină fecală. Alți agenți patogeni care cauzează diaree inflamatorie sunt majoritatea speciilor de *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* enterohemoragică și *Clostridium difficile*.

Diareea penetrantă este cauzată de *Salmonella typhi* sau *Yersinia enterocolitica*. Locul inflamației este intestinul subțire distal. În acest tip de diaree, aceste microorganisme penetrează peretele intestinal și se multiplică în plăcile Peyer și în ganglionii limfatici intestinali înaintea diseminării în sânge. Diareea penetrantă se prezintă clinic ca febra tifoidă – cu febră, bradicardie relativă, dureri abdominale, leucopenie și splenomegalie.

38 și 39. Răspunsurile sunt B și, respectiv, D.

(Cap. 23) Diareea călătorului este comună în rândul persoanelor care călătoresc în Asia, Africa, America Centrală și de Sud, afectând 25-50% dintre turiștii aceste zone. Diareea debutează în 3-5 zile de la sosire și este autolimitantă, cu durata de 1-5 zile. Cauza este consumul de alimente sau apă contaminate. Deși unele microorganisme au o asociere geografică, *Escherichia coli* enterotoxigenică și enteroagregativă sunt găsite în întreaga lume și reprezintă cea mai frecventă cauză a diareii călătorului. În Asia, *Campylobacter jejuni* este, de asemenea, comun. Această prezentare ar fi neobișnuită pentru *Shigella* spp. deoarece provoacă cel mai frecvent diaree cu sânge. Norovirusul este asociat cu o diaree mai abundentă. Acesta a fost microorganismul cauzal al focarelor masive pe navele de croazieră. *Giardia lamblia* este un parazit responsabil pentru 5% sau mai puțin de diareea călătorului. Abordarea tratamentului diareii călătorului trebuie să fie adaptată la

Scanned with OKEN Scanner

severitatea simptomelor pacientului. În general, cele mai multe cazuri sunt autolimitante. Atât timp cât un individ este capabil să mențină un aport suficient de lichide, nu este necesară nicio terapie specifică în cazul în care nu există mai mult de unul sau două scaune neformate pe zi, fără simptome dureroase abdominale, scaune sanguinolente sau febră. În acest scenariu, pacientul nu are un număr mare de scaune, dar, pentru prezența simptomelor abdominale dureroase, se recomandă utilizarea de subsalicilat de bismut sau loperamidă. Dacă se utilizează loperamidă, se administrează o doză inițială de 4 mg, urmată de 2 mg după eliminarea fiecărui scaun neformat. Terapia antibacteriană este recomandată numai în cazul în care există dovezi de diaree inflamatorie (scaune cu sânge sau febră) sau sunt mai mult de două scaune neformate pe zi. Agentul antibacterian preferat este, de obicei, o fluorochinolonă. Ciprofloxacinul administrat în doză de 750 mg sau 500 mg de trei ori pe zi, 3 zile, este de obicei eficient. În Thailanda, *Campylobacter jejuni* este un agent comun și are un grad ridicat de rezistență la fluorochinolone. Pentru turiștii în Thailanda care au nevoie de antibiotice, se recomandă azitromicina cu o doză inițială de 10 mg/kgcorp în prima zi, urmată de 5 mg/kg în zilele 2 și 3, în cazul în care diareea persistă.

40. Răspunsul este C.

(Cap. 23) Toxiinfecția alimentară bacteriană acută, care apare la 1-6 ore de la ingerarea de alimente contaminate, este cel mai frecvent cauzată de *Staphylococcus aureus* sau *Bacillus cereus*. *S. aureus* este asociat cu ingestia de șuncă, carne de pasăre, salată de cartofi sau ouă, maioneză, produse de patiserie sau cu cremă care au rămas la temperatura camerei după preparare. *B. cereus* este clasic asociat cu orezul prăjit contaminat. Simptomele încep brusc cu greață, vărsături, crampe abdominale și diaree. Cu toate acestea, febra nu este o constatare comună și trebuie să se ia în considerare alte etiologii pentru vărsături și diaree.

41. Răspunsul este C.

(Cap. 23) Pacientul suferă cel mai probabil de toxiinfecția alimentară cauzată de orez prăjit contaminat cu *Bacillus cereus*. Aceasta boală mediată de toxină se produce atunci când sporii rezistenți la căldură germinează după fierbere. Prăjirea înainte de servire nu poate distruge toxina preformată. Forma emetică a bolii se produce în 6 ore de la servire și este autolimitantă. Tratamentul nu este necesar, cu excepția cazului în care pacientul prezintă deshidratare severă. Acest pacient nu are în prezent niciun simptom de depleție de volum; prin urinare, nu are nevoie de fluide intravenoase. Sarcoidoza nu predispune pacienții la boli infecțioase.

42. Răspunsul este E.

(Cap. 24) Deși frecvent fără sânge, boala diareică este adeseori asociată cu infecția cu *Clostridium difficile*; alte prezentări sunt bine descrise, inclusiv febră în 28% din cazuri, dureri abdominale și leucocitoză. Ileusul adinamic apare frecvent asociat cu infecția cu *C. difficile*; leucocitoza în această afecțiune ar trebui să fie un indiciu al prezenței *C. difficile*. Infecțiile recurente după terapie au fost descrise în 15-30% dintre cazuri.

43. Răspunsul este D.

(Cap. 24) Infecția cu *Clostridium difficile* este diagnosticată prin: diaree de trei sau mai multe ori pe zi timp de 2 sau mai multe zile, fără vreo altă cauză, plus (1) demonstrarea toxinei A sau B în scaun, (2) reacție în lanț a polimerazei pentru *C. difficile* producătoare de toxină din scaun sau (3) demonstrarea pseudomembranelor pe colonoscopie. Deși sunt disponibile multe teste, niciunul nu are sensibilitatea adecvată pentru a exclude definitiv infecția cu *C. difficile*. Astfel, terapia empirică este adecvată pentru un pacient (cum este pacientul C) cu un risc ridicat de infecție cu *C. difficile*.

44. Răspunsul este C.

(Cap. 24) Pacientul are dovezi de infecție recurentă cu *Clostridium difficile*, care apar la până la 30% dintre pacienții tratați. Deoarece nu există nicio dovadă că are infecție severă și accasta este prima recurență, terapia recomandată este retratarea cu metronidazol oral. Vancomicina este rezervată pentru pacienții cu infecție severă, inițială sau recurentă. Transplantul de fecale, imunoglobuline intravenos și nitazoxanidă administrată oral sunt toate terapii potențiale pentru pacienții cu mai multe recurențe.

45. Răspunsul este E.

(Cap. 24) Clindamicina, ampicilina și cefalosporinele (inclusiv ceftriaxona) au reprezentat, și încă sunt, primele antibiotice asociate cu infecția cu *Clostridium difficile*. Mai recent, fluorochinolonele cu spectru larg, inclusiv moxifloxacina și ciprofloxacina, au fost asociate cu epidemii de *C. difficile*, inclusiv în cazul unor tulpini mai virulente care au provocat îmbolnăvirea gravă la pacienții vârstnici din ambulator. Din motive neclare, β-lactaminele, cu excepția cefalosporinelor mai recent introduse, par să prezinte un risc mai mic de îmbolnăvire. Combinația de penicilină și inhibitori de β-lactamază pare să aibă un risc mai mic de boli asociate cu *C. difficile* decât ceilalți agenți menționați. Au fost raportate chiar cazuri asociate cu administrarea de metronidazol și vancomicină. Cu toate acestea, toți pacienții cărora li se recomandă antibiotice trebuie să fie avertizați să solicite asistență în cazul în care dezvoltă diaree severă sau care persistă mai mult de o zi, deoarece toate antibioticele au un anumit risc pentru boală asociată cu *C. difficile*.

46. Răspunsul este A.

(Cap. 25) Peritonita bacteriană primară (spontană) (PBP) se produce atunci când cavitatea peritoneală se infectează fără o sursă aparentă de contaminare. PBP apare cel mai frecvent la pacienții cu ciroză, de obicei, cu ascită

Scanned with OKEN Scanner

preexistentă. Bacteriile invadează probabil lichidul peritoneal din cauza filtrării hepatice slabe din ciroză. Deși febra este prezentă în până la 80% dintre cazuri, durerile abdominale, debutul acut și semnele peritoneale sunt de multe ori absente. Pacienții se pot prezenta cu manifestări nespecifice, cum ar fi stare generală de rău sau agravarea encefalopatiei. Un număr de neutrofile în lichidul peritoneal mai mare de 250/μL este diagnostic. Diagnosticul este adesea dificil, deoarece concluziile culturilor peritoneale sunt de multe ori negative. Hemoculturile pot dezvălui microorganismul cauzal. Cele mai frecvente microorganisme sunt bacilii enterici gram-negativi, dar și cocii gram-pozitivi sunt adesea găsiți. Anaerobii sunt rareori implicați (în contrast cu peritonita bacteriană secundară) și antibioticele empirice care le sunt destinate nu sunt necesare în cazul în care este suspectat PBP. Cefalosporinele de a treia generație sau piperacilina-tazobactam sunt terapii empirice inițiale rezonabile. Diagnosticul necesită excluderea unei surse intraabdominale primare de peritonită.

47. Răspunsul este D.

(Cap. 25) Acest pacient are peritonită asociată cu dializa peritoneală ambulatorie continuă (CAPD). Spre deosebire de peritonita bacteriană primară sau secundară, această infecție este de obicei cauzată de microorganisme de pe tegumente, cel mai frecvent *Staphylococcus* spp. Microrganismele migrează în fluidul peritoneal prin dispozitiv. Este posibil să nu existe o infecție de cateter sau la locul de ieșire. Peritonita este cel mai des întâlnit motiv pentru întreruperea CAPD. Conectorii în Y și tehnica adecvată reduc riscul de CAPD. Spre deosebire de PBP și similar cu peritonita bacteriană spontană (SBP), debutul simptomelor este de obicei acut, cu durere difuză și semne peritoneale. Dializatul este tulbure, cu peste 100 de leucocite/μL și mai mult de 50% de neutrofile. Dializatul trebuie să fie plasat într-un mediu de hemocultură și de multe ori este pozitiv pentru un microorganism. Identificarea mai multor microorganisme în cultură trebuie să determine o evaluare pentru SBP. Acoperirea intraperitoneală empirică pentru peritonita CAPD trebuie să fie îndreptată împotriva speciilor stafilococice pe baza epidemiologiei locale. În cazul în care pacientul este grav bolnav, trebuie să adauge antibiotice pe cale intravenoasă. Dacă pacientul nu răspunde în 4 zile, trebuie luată în considerare eliminarea cateterului.

48. Răspunsul este D.

(Cap. 25) Tomografia computerizată evidențiază un abces mare, complex în lobul hepatic drept. Abcesele hepatice sunt cauzate de răspândirea hematogenă, boala biliară (cea mai frecventă în prezent), pileflebită sau infecții contigue în cavitatea peritoneală. Febra este singura constatare fizică comună în abcesul hepatic. Până la 50% dintre pacienți pot să nu aibă simptome sau semne pentru a direcționa atenția asupra ficatului. Simptomele nespecifice sunt comune și abcesul hepatic este o cauză importantă de febră de origine inexplicabilă la pacienții vârstnici. Singurele analize serice credibile sunt creșterile anormale ale fosfatazei alcaline sau ale leucocitelor la 70% dintre pacienți. Abcesul hepatic poate fi sugerat de o hemidiafragmă ridicată pe radiografia toracică. Cele mai frecvente microorganisme implicate în boala biliară suspicionată sunt bacilii gram-negativi. Anaerobii nu sunt frecvenți, cu excepția cazului în care sunt suspectate surse pelviene sau alte surse enterice. Abcesele hepatice fungice apar după fungemia la pacienții imunocompromiși tratați cu chimioterapie, de multe ori prezentându-se simptomatic cu revenirea neutrofilelor. Drenajul, de obicei, percutanat, este tratamentul de elecție și este util în diagnosticul inițial (Figura 25-3).

49. Răspunsul este C.

(Cap. 25) Este important să se facă deosebirea între peritonita primară (spontană) și cea secundară. Peritonita primară este rezultatul ascitei de lungă durată, de obicei ca rezultat al cirozei. Patogeneza nu este bine cunoscută, dar poate implică bacteriemia sau translocarea de-a lungul peretelui intestinal, de obicei doar a unei singure specii de bacterii patogene. Peritonita secundară este rezultatul rupturii unui viscer sau iritarea peritoneului cauzată de un abces de contiguitate sau de o infecție piogenă. Se prezintă de obicei cu semne peritoneale și, în cele mai multe cazuri, reprezintă o urgență chirurgicală. Peritonita secundară la un pacient cu ciroză este dificil de deosebit, din motive clinice, de peritonita primară (spontană). Este adesea trecută cu vederea, deoarece semnele clasice peritoneale sunt aproape întotdeauna absente și este uniform fatală în absența intervenției chirurgicale. Suspiciunea acestui diagnostic trebuie să aibă loc atunci când analiza lichidului ascitic evidențiază un nivel de proteine mai mare de 1 g/dL, lactat dehidrogenaza (LDH) mai mare decât LDH seric, nivelul de glucoză sub 50 mg/dL sau o colorație Gram polimicrobiană. Când se suspectează acest diagnostic, radiografia abdominală este indicată pentru a exclude aerul liber și consultul chirurgical prompt este justificat. Spre deosebire de peritonita bacteriană primară (spontană), în cazul peritonitei secundare, antibioticele trebuie să includă acoperirea anaerobă și de multe ori antifungice. Acest pacient necesită administrare i.v. de lichid, pentru că are hipotensiune arterială și tahicardie cauzată de septicemie. S-a demonstrat că Drotrecogin alfa reduce mortalitatea la pacienții cu septicemie, dar nu este indicat la pacienții cu trombocitopenie, ciroză și ascită.

50. Răspunsul este B.

(Cap. 26) Se consideră că *Helicobacter pylori* colonizează aproximativ 50% (30% în țările dezvoltate și > 80% în țările în curs de dezvoltare) din populația lumii. Acest microorganism induce un răspuns tisular direct în stomac, cu dovezi de infiltrat mononuclear și polimorfonuclear la toți cei colonizați, indiferent dacă simptomele

Scanned with OKEN Scanner

sunt prezente sau nu. Ulcerul și adenocarcinomul gastric apar în asociere cu această gastrită. MALT este specific infecției cu *H. pylori* și din cauza activării prelungite cu celule B în stomac. Deși *H.pylori* nu infectează direct intestinul, determină scăderea producției de somatostatină, ceea ce contribuie indirect la dezvoltarea ulcerului duodenal. Boala de reflux gastroesofagian nu este cauzată de colonizarea cu *H. pylori*. Studiile recente au demonstrat că unele tulpini de *H. pylori* pot proteja împotriva dezvoltării adenocarcinomului și a leziunilor precanceroase, cum ar fi esofagul Barrett (odds ratio: 0,2-0,6).

51. Răspunsul este E.

(Cap. 26) Este imposibil să știm dacă dispepsia pacientului este cauzată de infecția persistentă cu *Helicobacter pylori*, de eșecul tratamentului sau de alte cauze. Un test neinvaziv rapid pentru a căuta prezența *H. pylori* este testul respirator cu uree. Acest test se poate face în ambulator și oferă un răspuns rapid și precis. Pacienții nu trebuie să fi primit inhibitori de pompă de protoni sau antimicrobiene în acest timp. Testul antigenului în fecale este o altă opțiune bună dacă testarea respiratorie cu uree nu este disponibilă. În cazul în care testul respirator cu uree este pozitiv la mai mult de o lună după terminarea tratamentului de primă linie, terapia de linia a doua cu un inhibitor al pompei de protoni, subsalicilat de bismut, tetraciclină și metronidazol poate fi indicată. În cazul în care rezultatul testării respiratorii cu uree este negativ, simptomele nu pot fi atribuite infecției persistente cu *H. pylori*. Serologia este utilă doar pentru diagnosticarea infecției inițiale, dar poate rămâne pozitivă și, prin urmare, înșelătoare pentru cei care au eliminat *H. pylori*. Endoscopia este de luat în considerare pentru a exclude ulcerul sau cancerul gastrointestinal superior, dar este în general preferată după două tentative eșuate de a eradica *H. pylori*. Figura 26-2 prezintă algoritmul de management al infecției cu *H. pylori*.

52. Răspunsul este A.

(Cap. 26) Infecția cu *Helicobacter pylori* este o boală de supraaglomerare. Prin urmare, transmiterea a scăzut în Statele Unite, deoarece nivelul de trai a crescut. Se prognozează că procentul ulcerelor duodenale de alte cauze decât *H. pylori* (de exemplu, utilizarea de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) va crește în următoarele decenii. Dovezi controversate, dar în creștere, sugerează că *H. pylori* oferă o anumită protecție împotriva tulburărilor gastrointestinale apărute recent, cum ar fi boala de reflux gastroesofagian (și complicație sale, carcinomul esofagian). Prin urmare, implicațiile pentru sănătate ale eradicării *H. pylori* pot să nu fie simple.

53. Răspunsul este A.

(Cap. 26) In vitro, Helicobacter pylori este susceptibil la o varietate largă de antibiotice. Cu toate acestea, monoterapia nu mai este recomandată, din cauza furnizării inadecvate de antibiotic la nișa de colonizare și dezvoltarea rezistenței. Toate regimurile curente includ un inhibitor al pompei de protoni (omeprazol sau echivalent), blocant H_2 (ranitidină sau echivalent) și/sau bismut. Regimurile incluzând chinolonă nu sunt recomandabile, din cauza rezistenței frecvente și a riscului de a dezvolta colită cu *Clostridium difficile*. Regimurile actuale au o rată de eradicare de 75-80%. (Vezi Tabelul 26-2.)

54. Răspunsul este E.

(Cap. 27) Salmonella enteritidis este una dintre cauzele pentru salmoneloza netifică (SNT), împreună cu *Salmonella typhimurium* și alte tulpini. Febra enterică (febra tifoidă) este cauzată de *Salmonella typhi* sau *Salmonella paratyphi*. Cazurile recente de gastroenterită cauzată de NTS au fost asociate cu consumul de ouă insuficient gătite sau crude. În contrast cu *S. typhi* și *S. paratyphi*, care au doar rezervoare umane, SNT poate coloniza animale, fiind vinovat de focare legate de apă contaminată (produse proaspete, carne tocată insuficient gătită, produse lactate). Gastroenterita cauzată de NTS este clinic imposibil de distins de alți patogeni enterici. Diareea este fără sânge și poate fi abundentă. Boala este, de obicei, autolimitantă în gazde sănătoase și terapia cu antibiotice nu este recomandată, deoarece nu schimbă cursul bolii și promovează rezistența. Poate fi necesar tratamentul pentru nou-născuți sau pacienții vârstnici debilitați, care sunt mult mai susceptibili de a dezvolta bacteriemie. Bacteriemia apare la mai puțin de 10% dintre cazuri. Pot să apară infecții metastatice osoase, articulare și ale dispozitivelor endovasculare. Nu există niciun vaccin pentru SNT. Pentru *S. typhi*, sunt disponibile vaccinuri orale și parenterale.

55. Răspunsul este D.

(Cap. 28) Shigelloza rămâne o cauză de dizenterie în țările în curs de dezvoltare și cazuri sporadice provocate de contaminarea fecal-orală apar țările în curs de dezvoltare și în cele dezvoltate. Tractul intestinal uman este rezervorul cel mai răspândit pentru bacterii. Boala clinică din infecția cu *Shigella* poate fi cauzată de un inocul foarte mic. Shigelloza evoluează de obicei în patru etape: incubație, diaree apoasă, dizenterie și faza postinfecțioasă. Perioada de incubație este de obicei 1-4 zile, iar dizenteria urmează de la câteva ore la câteva zile. Sindromul de dizenterie este imposibil de distins de alți enteropatogeni invazivi (inclusiv *Campylobacter* spp.), iar bolile inflamatorii intestinale sunt, de asemenea, în diagnosticul diferențial. Deoarece microorganismul este enteroinvaziv, este indicat tratamentul cu antibiotice. În general, se recomandă ciprofloxacina, cu excepția cazului în care nu există o rezistență dovedită. Ceftriaxona, azitromicina, pivmecilinamul și unele chinolone recente sunt, de asemenea, eficiente. Infecția cu *Shigella* nu determină de obicei deshidratare care să pună viața în pericol. Nu se recomandă medicamente antimotilitate, deoarece se consideră că prelungesc simptomele sistemice și pot crește riscul de megacolon toxic și sindrom hemolitic uremic.

Scanned with OKEN Scanner

În prezent, nu există un vaccin disponibil comercial pentru infecția cu *Shigella*.

56. Răspunsul este A.

(Cap. 29) *Campylobacter* spp. sunt bacili gram-negativi mobili, de formă curbată. Principalul patogen diareic este *Campylobacter jejuni*. Acest microorganism se găsește în tractul gastrointestinal al multor animale utilizate pentru producția de alimente și este, de obicei, transmis la om în produse alimentare crude sau insuficient preparate termic și prin contact direct cu animalele infectate. Mai mult de jumătate din îmbolnăviri sunt cauzate de păsări contaminate, insuficient preparate. Infecția cu *Campylobacter* este o cauză comună a bolii diareice în Statele Unite. Boala apare de obicei în 2-4 zile după expunerea la microorganism în alimente sau apă. Biopsia de jejun, ileon sau colon afectat prezintă caracteristici diferite de cele ale bolii Crohn și ale colitei ulcerative. Deși boala diareică este de obicei autolimitantă, ea poate fi asociată cu simptome sistemice care durează mai mult de o săptămână și reapar la 5-10% dintre pacienții netratați. Complicațiile includ pancreatita, cistita, artrita, meningita și sindromul Guillain-Barré. Simptomele enteritei cu *Campylobacter* sunt similare cu cele ale infecției cu *Salmonella typhi*, *Shigella* spp. și *Yersinia* spp.; toți acești agenți provoacă febră și prezența leucocitelor în fecale. Diagnosticul se face prin izolarea *Campylobacter* în scaun, care necesită medii selective. *Escherichia coli* (enterotoxigenică), agentul Norwalk și rotavirusul nu sunt, în general, asociate cu identificarea de leucocite fecale. Aproximativ 5-10% dintre pacienții netratați cu enterita *Campylobacter* dezvoltă recidive care pot fi clinic și patologic confundate cu boala inflamatorie intestinală.

57. Răspunsul este A.

(Cap. 29) Ca în toate bolile diareice acute, resuscitarea cu volum adecvat este esențială pentru tratament. Mulți pacienți cu enterită ușoară cu *Campylobacter* se vor vindeca spontan și nu toți pacienții beneficiază în mod clar de terapie. În cazul febrei mari sau persistente, al diareii cu sânge, diareii severe, agravării simptomelor sau persistenței simptomelor timp de peste o săptămână, sunt recomandate antibioticele. O cură de 5-7 zile de eritromicină, azitromicină (și alte macrolide) sau ciprofloxacină este eficientă. Rezistența la fluorochinolone și tetraciclină este în creștere. Agenți antimotilitate nu sunt recomandați, deoarece aceștia au fost asociați cu dezvoltarea de complicații grave, inclusiv megacolon toxic și sindrom hemolitic uremic. Tinidazolul și metronidazolul sunt folosite pentru a trata o varietate de sindroame de diaree nebacteriană, inclusiv giardioza și amoebiaza. Metronidazolul este, de asemenea, folosit pentru colita asociată cu *Clostridium difficile*.

58. Răspunsul este C.

(Cap. 30) Holera rămâne o problemă la nivel mondial, cu cazuri sporadice, de obicei, legate de contactul cu apa sau fructele de mare contaminate cu fecale. Oamenii sunt singurul rezervor cunoscut de *Vibrio holeră*. Cele mai multe cazuri sunt raportate în Africa sau Asia. După un secol, holera a revenit la Haiti în urma dezastrelor naturale recente și a deteriorării măsurilor de sănătate publică. Diareea apoasă din holeră este mediată de o toxină specifică ce se leagă de epiteliul intestinului subțire, provocând secreția abundentă de lichid. Diareea din holeră este nedureroasă, fără sânge și apoasă, cu mucus și câteva celule inflamatorii. Termenul diaree in „apă de orez" se referă la aspectul apei după înmuierea orezului. Morbiditatea și mortalitatea în holeră sunt cauzate de depleția profundă de volum. Rehidratarea este esențială pentru terapie. Îmbunătățiri majore în îngrijire au venit de la dezvoltarea de soluții de rehidratare orală, care profită de co-transportul glucoză-sodiu în intestinul subțire. Aceste soluții au permis rehidratarea eficientă în caz de resurse limitate dacă rehidratarea intravenoasă nu a fost practică. Diagnosticul se face prin cultură sau testul rapid de detectare a antigenului la punctul de îngrijire. Antibioticele nu sunt necesare pentru tratament, dar ele diminuează durata și volumul de lichide pierdute și grăbesc eliminarea organismului din scaun. O singură doză de doxiciclină este eficientă la adulți, în zonele în care nu există rezistență. Ciprofloxacina sau azitromicina poate fi o alternativă.

59. Răspunsul este B.

(Cap. 31) Virusul Norwalk este prototipul calicivirusului care cauzează boli umane. Familia calicivirusurilor, dintre care multe provoacă gastroenterită și diaree, în special la copii, include norovirusul și sapovirusul. Majoritatea adulților au anticorpi la aceste virusuri. Cu toate acestea, ele sunt o cauză majoră de morbiditate în întreaga lume și o cauză frecventă a focarelor de diaree nebacteriană în Statele Unite. Calea de răspândire este fecal-orală și este necesar un inocul scăzut pentru boală. În regiunile temperate, ele tind să apară în perioadele cu temperaturi scăzute. Perioada de incubație este mai mică de 3 zile, de obicei 24 de ore. Debutul bolii este rapid. Febra, mialgiile și cefaleea sunt comune. Diareea nu conține sânge sau leucocite. Boala este autolimitantă și terapia este de susținere.

60. Răspunsul este B.

(Cap. 31) Aproape toți copiii din întreaga lume sunt infectați cu rotavirus până la vârsta de 5 ani. În țările în curs de dezvoltare, acesta rămâne o cauză majoră de deces din cauza depleției de volum. Infecții repetate apar cu fiecare episod ulterior de mai mică gravitate. Prin urmare, boala severă este mai puțin frecventă la adolescenți și adulți, care o pot dezvolta, în special după contactul cu copiii bolnavi. Boala are în general un debut brusc, cu vărsături care preced de obicei diareea. Febra apare în aproximativ o treime dintre cazuri. Scaunele nu conțin sânge, mucus sau material inflamator. Boala este de obicei autolimitantă, vindecarea apărând în 3-7 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece rotavirusul este o cauză majoră de spitalizare și de morbiditate în copilărie, vaccinarea este recomandată pentru toți copiii din SUA. Vaccinarea este mai puțin eficace în țările în curs de dezvoltare, din cauza frecvenței mai mari a malnutriției, a coinfecțiilor și a comorbidității, dar este recomandată de Organizația Mondială a Sănătății pentru copiii din întreaga lume.

61. Răspunsul este E.

(Cap. 32) Entamoeba histolytica este un agent patogen comun în zonele lumii cu salubritate necorespunzătoare și aglomerate. Transmisia este oral-fecală și manifestarea principală este colita, de multe ori scaunul fiind hem pozitiv. Abcesul hepatic este o complicație frecventă care apare după ce microorganismul depășește colonul și, prin circulația portală, ajunge ulterior în ficat. La momentul prezentării cu abces hepatic, infecția gastrointestinală primară este vindecată, de obicei, și microorganismele nu pot fi identificate în scaun. Imagistica sugestivă cu un rezultat pozitiv al testului serologic pentru *E. histolytica* este diagnostică. Când un pacient are o procedură de diagnosticare imagistică, un rezultat pozitiv la serologia amebiană este foarte sensibil (> 94%) și foarte specific (> 95%) pentru diagnosticul de abces hepatic amebian. Tratamentul pentru abcesul hepatic amebian este, în general, cu metronidazol. Infecția luminală poate fi tratată cu paromomicină sau iodoquinol. *Campylobacter* este o cauză majoră a diareii infecțioase transmise prin alimente. Deși, de obicei, este autolimitantă, aceasta poate provoca enterită gravă și diaree inflamatorie, dar nu abces hepatic.

62. Răspunsul este C.

(Cap. 33) Dintre protozoarele listate, doar infestația cu *Giardia* poate fi diagnosticată prin examinarea ouălor și a paraziților din scaun. Imunotestarea coproantigenului poate fi folosită pentru a diagnostica infestația cu *Giardia* și *Cryptosporidium* spp. Testarea rapidă pentru alcool-acid rezistență poate fi folosită pentru a diagnostica *Cryptosporidium, Isospora* și *Cyclospora* spp. Microsporidiile necesită colorații fecale speciale sau biopsie de țesut pentru diagnostic.

63. Răspunsul este D.

(Cap. 33) Tricomoniaza este transmisă prin contact sexual cu un partener infectat. Mulți bărbați sunt asimptomatici, dar pot avea simptome de uretrită, epididimită sau prostatită. Cele mai multe femei au simptome de infecție care includ prurit vaginal, dispareunie și secreții urât mirositoare. Aceste simptome nu disting infestația cu *Trichomonas* de alte forme de vaginită, precum cea bacteriană. Tricomoniaza nu este o infecție autolimitantă și trebuie să fie tratată din motive simptomatice și de sănătate publică. Examinarea frotiului umed pentru paraziți mobili are o sensibilitate de 50-60% la examinarea de rutină. Examinarea directă în imunofluorescență a anticorpilor din secreție este mai sensibilă și poate fi, de asemenea, efectuată imediat. Cultura nu este disponibilă pe scară largă și durează 3-7 zile. Tratamentul trebuie să includă metronidazol fie în doză unică de 2 g, fie 500 mg de două ori pe zi, 7 zile; toți partenerii sexuali trebuie să fie tratați. S-au raportat cazuri de tricomoniază rezistentă la metronidazol, tratate cu doze crescute de metronidazol sau cu tinidazol.

64. Răspunsul este E.

(Cap. 33) Giardioza este diagnosticată prin detectarea antigenelor parazitare în fecale sau prin vizualizarea chisturilor sau a trofozoiților în fecale sau intestinul subțire. Nu există niciun test serologic fiabil pentru această boală. Deoarece o mare varietate de agenți patogeni sunt responsabili pentru boala diareică, este necesar un anumit grad de teste de diagnosticare dincolo de anamneză și examenul fizic pentru un diagnostic definitiv. Colonoscopia nu are un rol în diagnosticarea infecției cu *Giardia*. Giardioza poate persista la pacienții simptomatici și trebuie să fie tratată. Simptome severe, cum ar fi sindromul de malabsorbție, pierderea în greutate, întârzierea creșterii și deshidratarea pot să apară în cazuri prelungite. În plus, manifestări extraintestinale cum ar fi urticaria, uveita anterioară și artrita au fost asociate cu giardiaza potențială. S-a raportat că o singură doză orală de 2 g de tinidazol este mai eficientă decât o cură de 5 zile cu metronidazol cu rată de vindecare de peste 90% pentru ambele. Paromomicinul, un aminoglicozid slab absorbit pe cale orală, poate fi utilizat pentru pacientele simptomatice în timpul sarcinii, dar eficacitatea sa pentru eradicarea infecției nu este cunoscută. Clindamicina și albendazolul nu sunt eficiente în giardioză. Boala refractară cu infecția persistentă poate fi tratată cu metronidazol pe o durată mai lungă.

65. Răspunsul este D.

(Cap. 33) Cryptosporidium provoacă de obicei o boală diareică autolimitantă la pacienții imunocompetenți, dar poate provoca o boală grav debilitantă la pacienții cu imunodeficiență severă, cum ar fi infecția cu HIV gravă. Epidemiile la gazdele imunocompetente sunt cauzate de ingestia de oochisturi. Oochisturile infecțioase se excretă în fecalele umane, determinând transmiterea de la om la om. Transmiterea prin apă a oochisturilor determină boala la persoanele care călătoresc și epidemii cu surse comune. Oochisturile rezistă la clorinarea de rutină a surselor de apă potabilă și de agrement. Infestația poate fi asimptomatică la gazde imunocompetente și imunodeprimate. Diareea este de obicei apoasă și fără sânge, și poate fi asociată cu dureri abdominale, greață, febră și anorexie. La gazde imunocompetente, simptomele dispar, de obicei, în 1-2 săptămâni fără tratament. Pacienții cu SIDA avansată având CD4 sub 100/μL, pot dezvolta simptome severe, ceea ce duce la pierderi semnificative de electroliți și volum. Nitazoxanida este aprobată pentru tratamentul *Cryptosporidium*, dar până în prezent nu

Scanned with OKEN Scanner

s-a dovedit eficace la pacienții infectați cu HIV. Cea mai bună terapie disponibilă pentru acești pacienți este cea antiretrovirală pentru a reduce supresia sistemului imunitar. Tinidazolul și metronidazolul sunt folosite pentru a trata giardioza și tricomoniaza, nu criptosporidioza.

66. Răspunsul este B.

(Cap. 34) *Strongyloides* este singurul helmint care se poate reproduce în gazda umană, permițând autoinfestarea. Oamenii dobândesc *Strongyloides* când larvele în sol contaminat cu fecale penetrează pielea sau mucoasele. Larvele migrează către plămâni prin fluxul sangvin; trec prin spațiile alveolare, urcă pe căile respiratorii și sunt înghițite, ajungând în intestinul subțire, unde se maturizează în viermi adulți. Viermii adulți pot pătrunde în mucoasa intestinului subțire. *Strongyloides* este endemic în Asia de Sud, Africa Subsahariană, Brazilia și sudul Statelor Unite. Mulți pacienți cu *Strongyloides* sunt asimptomatici sau au simptome gastrointestinale ușoare sau erupție cutanată caracteristică, larva currens, așa cum este descris în acest caz. Obstrucția intestinului subțire poate să apară cu infecții incipiente masive. Eozinofilia este comună la toate manifestările clinice. La pacienții cu imunitate afectată, în special în cazul terapiei cu glucocorticoizi, poate să apară suprainfecția sau diseminarea, ceea ce duce la colită, enterită, meningită, peritonită și insuficiență renală acută. Bacteriemia sau septicemia gram-negativă se poate dezvolta din cauza translocației bacteriene la nivelul mucoaselor enterice perturbate. Din cauza riscului de suprainfecție, toți pacienții cu infecție *Strongyloides*, chiar purtătorii asimptomatici, trebui să fie tratați cu ivermectin, care este mai eficient decât albendazolul. Fluconazolul este utilizat pentru tratarea infestațiilor candidozice. Mebendazolul este utilizat pentru a trata tricocefaloza, enterobiaza (oxiuri), ascariaza și infestațiile cu nematode. Mefloquina este utilizată pentru profilaxia malariei.

67. Răspunsul este B.

(Cap. 34) *Ascaris lumbricoides* este cel mai lung parazit nematod (15-40 cm) al oamenilor. Acesta se găsește în regiunile tropicale și subtropicale. În Statele Unite, se găsește mai ales în zonele rurale din sud-est. Transmiterea are loc prin sol contaminat cu fecale. Cel mai frecvent, încărcătura parazitară este scăzută și nu provoacă simptome. Boala clinică este legată de migrația larvară la plămâni sau a viermilor adulți în tractul gastrointestinal. Cele mai frecvente complicații apar din cauza unei încărcături parazitare mari, ceea ce duce la obstrucția intestinului subțire (cel mai frecvent la copiii care au calibrul îngust al intestinului subțire), sau a migrației, care duce la complicații cum ar fi colangita obstructivă, pancreatita sau apendicita. Rar, viermii adulți pot migra spre esofag și sunt eliminați oral. În timpul fazei migrației larvare pulmonare (9-12 zile de la ingestia de ouă), pacienții pot dezvolta tuse neproductivă, febră, eozinofilie și dureri toracice pleuritice. Sindromul de pneumonie eozinofilică (sindromul Löffler) este caracterizat prin simptome și infiltrate pulmonare. Meningita nu este o complicație cunoscută a ascariazei, dar poate apărea în strongyloidiază la o gazdă imunocompromisă.

68. Răspunsul este A.

(Cap. 34) Ascariaza trebuie întotdeauna tratată, chiar și în cazurile asimptomatice, pentru a preveni complicațiile intestinale grave. Albendazolul, mebendazolul și ivermectinul sunt eficiente. Aceste medicamente sunt contraindicate gravidelor. Pirantelul este sigur de administrat în sarcină. Metronidazolul este utilizat pentru infecții bacteriene cu anaerobi și infestații cu *Trichomonas*. Fluconazolul este folosit în principal pentru tratarea infestațiilor cu *Candida*. Dietilcarbamazina (DEC) este tratamentul de elecție pentru filariaza limfatică activă. Vancomicina nu are niciun efect asupra nematodelor.

69. Răspunsul este E.

(Cap. 34) Diagnosticul cel mai probabil al acestui pacient este anisakiaza. Aceasta este o infestație cu un nematod pentru care oamenii sunt o gazdă accidentală. Apare în câteva ore până la câteva zile după ingerarea de ouă localizate anterior în mușchii peștilor. Principalul factor de risc pentru infestație este consumul de pește nepreparat termic. Prezentarea imită un abdomen acut. Anamneza este esențială, deoarece endoscopia superioară este atât pentru diagnosticare, cât și curativă. Nematodele implicate sapă în mucoasa stomacului, cauzând dureri intense și trebuie să fie eliminați manual cu endoscopul sau, în ocazii rare, prin intervenție chirurgicală. Nu există niciun medicament cunoscut pentru a vindeca anisakioza.

70. Răspunsul este A.

(Cap. 35) Cel mai frecvent și caracteristic simptom al bolii hepatice este oboseala. Din păcate, acesta este, de asemenea, foarte nespecific, cu utilitate redusă specifică de diagnosticare. Oboseala în boala hepatică pare să se amelioreze dimineața și să se înrăutățească pe tot parcursul zilei, dar poate fi intermitentă. Icterul este semnul distinctiv al bolii hepatice și este mult mai specific. Icterul, însă, este în mod tipic un semn de boală mai avansată. Pruritul este, de asemenea, de obicei un simptom al bolii mai avansate și este mai frecvent în etiologiile colestatice ale bolii hepatice. Greața apare adesea în boala gravă și poate fi însoțită de vărsături. Durerea în hipocondrul drept este un simptom mai rar și indică extensia capsulei hepatice.

71. Răspunsul este B.

(Cap. 35) Femeile sunt mai sensibile la efectele alcoolului asupra ficatului. În medie, consumul de aproximativ două băuturi pe zi poate duce la boli hepatice cronice la femei, în timp ce, la bărbați, este de aproximativ trei băuturi pe zi. La persoanele cu ciroză alcoolică, consumul mediu zilnic de alcool este, de obicei, mult mai mare; cu toate acestea, și consumul exagerat de alcool timp de peste 10 ani este tipic înainte de debutul bolii hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

72. Răspunsul este D.

(Cap. 36) Este important să se înțeleagă modelele de anomalii de laborator care indică prezența bolilor hepatice. O modalitate de a analiza evaluarea de laborator a bolii hepatice este de a lua în considerare trei categorii generale de teste: testele bazate pe funcția excretorie a ficatului, testele activității de biosinteză a ficatului și factorii de coagulare. Cele mai comune teste ale funcției hepatice se încadrează în categoria de teste pe baza funcției de detoxifiere și excretoare a ficatului. Acestea includ bilirubina serică, bilirubina urinară, amoniacul și nivelurile de enzime. Bilirubina poate exista ca formă conjugată și neconjugată. Forma neconjugată este adesea menționată ca fracțiune indirectă. Creșterile bilirubinei neconjugate nu sunt legate de boli de ficat, dar sunt cel mai frecvent observate în hemoliză și într-un număr de boli genetice benigne, cum ar fi sindromul Gilbert. În contrast, hiperbilirubinemia conjugată indică aproape întotdeauna o boală a ficatului sau a tractului biliar. Bilirubina conjugată este solubilă în apă și se excretă în urină, dar bilirubina neconjugată nu. Mai degrabă, se leagă de albumina din sânge. Prin urmare, bilirubinemia implică boli hepatice, de asemenea. Printre enzimele serice, este util să se ia în considerare cele care sunt asociate cu o afectare hepatocelulară sau cele care reflectă colestaza. Alanina și aspartat aminotransferazele sunt enzimele primare care indică afectarea hepatocitelor. Fosfataza alcalină este cea mai frecventă enzimă crescută în colestază, dar boala osoasă produce, de asemenea, creșterea fosfatazei alcaline. În unele cazuri, este nevoie de informații suplimentare pentru a determina dacă fosfataza alcalină este de origine hepatică sau osoasă. Alte teste care ar fi crescute în boli hepatice colestatice sunt 5'-nucleotidaza și γ-glutamil transferaza. Testul principal al funcției de sinteză este măsurarea albuminei serice. Factorii de coagulare pot fi măsurați direct, dar producția afectată de factori de coagulare în boli de ficat se deduce în primul rând din creșteri ale timpului de protrombină.

73 și 74. Răspunsurile sunt E și, respectiv, D.

(Cap. 37) Acest pacient se prezintă cu o creștere asimptomatică și ușoară a bilirubinemiei neconjugate, care a avut loc într-o perioadă de stres crescut, oboseală și probabil aport caloric scăzut. Această prezentare este caracteristică sindromului Gilbert (opțiunea E), o tulburare ereditară de conjugare a bilirubinei. În sindromul Gilbert, există o mutație a genei *UGT1A1* care codifică bilirubin UDP-glucuronoziltransferaza ce conduce la o reducere a activității enzimei cu 10-35% față de normal. Această enzimă este de o importanță esențială în conjugarea bilirubinei. De cele mai multe ori, nu există niciun icter aparent, deoarece capacitatea redusă de a conjuga bilirubina nu se reduce la un nivel care conduce la o creștere a bilirubinei. Cu toate acestea, în perioade de stres, oboseală, consum de alcool, aport caloric scăzut sau afecțiuni intercurente, enzima poate fi scăzută, ceea ce duce la o hiperbilirubinemie ușoară. Nivelurile tipice ale bilirubinei sunt mai mici de 4,0 mg/dL, cu excepția cazului în care persoana este bolnavă sau postește. Sindromul este diagnosticat de obicei la maturitate și episoadele sunt autolimitante și benigne. În cazul în care ar fi efectuată o biopsie hepatică, histologia hepatică ar fi normală. Nu este necesar niciun tratament, deoarece nu există consecințe pe termen lung ale sindromului Gilbert, și se recomandă liniștirea pacientului. Alte tulburări ereditare ale conjugării bilirubinei sunt sindromul Crigler-Najjar de tip I și II. Sindromul Crigler Najjar de tip I este o boală congenitală, caracterizată prin creșteri mai dramatice ale bilirubinei - 20-45 mg/dL, care este diagnosticată pentru prima dată în perioada neonatală și este prezentă pe tot parcursul vieții. Această tulburare rară a fost cândva fatală în copilăria timpurie, din cauza dezvoltării icterului nuclear. Cu toate acestea, datorită fototerapiei, pacienții supraviețuiesc până la vârsta adultă, deși deficitele neurologice sunt frecvente. Sindromul Crigler Najjar de tip II este similar tipului I, dar creșterile bilirubinei sunt mai reduse. Icterul nuclear este rar, datorită faptului că există o funcție reziduală a enzimei bilirubin UDP-glucuronoziltransferază (< 10%), ceea ce nu se întâmplă în tipul I. Hemoliza este o altă cauză frecventă a creșterii nivelului bilirubinei neconjugate. Hemoliza poate fi cauzată de mai mulți factori, inclusiv medicamente, boli autoimune sau ereditare, printre altele. Cu toate acestea, hematocritul, LDH și haptoglobina normală exclud hemoliza ca posibilitate. Sindromul Dubin-Johnson este o altă hiperbilirubinemie congenitală. Totuși, este o hiperbilirubinemie predominant conjugată, cauzată de un defect în excreția biliară din hepatocite. Coledocolitiaza obstructivă se caracterizează prin durere în hipocondrul drept care este adesea exacerbată de mese bogate în grăsimi. Absența simptomelor sau creșterea altor teste funcționale hepatice, mai ales fosfataza alcalină, face de asemenea acest diagnostic improbabil.

75. Răspunsul este B.

(Cap. 38) Acest pacient se prezintă cu hepatită acută, care are numeroase etiologii: virusuri, toxine/droguri, boli autoimune, boli metabolice, alcool, ischemie, sarcină și alte etiologii infecțioase, inclusiv rickettsii și leptospiroza. În acest scenariu clinic, pacientul are factori de risc pentru hepatita A, B și C, inclusiv relații sexuale cu bărbați și antecedente de consum de droguri injectabile. Toate tipurile de hepatită virală acută prezintă un model clinic similar, deși perioada de incubație variază după expunere. Cele mai frecvente simptome inițiale sunt oboseală, anorexie, greață, vărsături, mialgii și cefalee. Aceste simptome preced debutul icterului cu aproximativ 1-2 săptămâni. După ce se dezvoltă icterul, simptomele prodromale regresează. La examenul fizic, se evidențiază de obicei icter evident, ficat mărit și dureros. Poate apărea splenomegalia. AST și ALT sunt ridicate cu niveluri maxime care variază între 400 și 4 000 U/L, iar nivelurile fosfatazei alcaline cresc într-o măsură mult mai mică.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperbilirubinemia (5-20 mg/dL) are un nivel crescut, în primul rând bilirubina conjugată. Astfel, este important să se recunoască pattern-urile producției de anticorpi în hepatitele virale. Virusul hepatitic A este un virus ARN, care produce hepatită acută și se transmite pe cale fecal-orală. În faza acută, IgM este crescută, ceea ce nu se întâmplă în acest caz. Virusul hepatitei B este un virus ADN cu trei antigene comune care sunt testate serologic pentru a determina evoluția în timp a bolii. Aceste antigene sunt: antigenul de suprafață, antigenul core și antigenul e, care este o proteină nucleocapsidică produsă din aceeași genă ca antigenul core, dar diferită imunologic. Pot fi observate mai multe pattern-uri distincte. În hepatita acută B, IgM core, antigenul de suprafață și antigenul e sunt toate pozitive, ceea ce se observă în acest caz. În acest moment, pacientul este foarte contagios, cu prezența de virusuri în fluidele corporale, inclusiv în salivă. În infecția acută tardivă, IgG core poate fi pozitivă în același timp cu pozitivitatea antigenelor de suprafață și e. În hepatita cronică B, apare același pattern serologic. Dacă un pacient a avut o infecție anterioară, fără dezvoltarea de hepatită cronică, anticorpii IgG core și de suprafață sunt pozitivi. Cu toate acestea, atunci când imunitatea este obținută prin vaccinare, doar anticorpul de suprafață (SAb) este pozitiv; antigenul e și antigenul de suprafață vor fi negativi, deoarece pacientul nu a fost infectat. Varietatea de pozitivitate antigen-anticorp care poate rezulta este prezentată în Tabelul 38-5. Hepatita acută C este adesea detectabilă cu teste imunologice moderne chiar la debutul bolii, atunci când aminotransferazele sunt pozitive. Astfel, un anticorp anti-HCV pozitiv ar putea indica hepatita acută C la această persoană. Cu toate acestea, având în vedere antecedentele de consum de droguri injectabile și incapacitatea de a dona sânge, acest lucru indică probabil hepatita cronică C. În unele cazuri, s-a raportat că ecstasy provoacă hepatită indusă de medicamente, dar, având în vedere serologia virală la acest pacient, acest lucru ar fi puțin probabil.

76. Răspunsul este E.

(Cap. 38) Pentru hepatita acută B, nu se recomandă tratament pentru cei mai mulți dintre pacienți, deoarece 99% dintre persoanele infectate se recuperează fără ajutor. Prin urmare, nu ar fi de așteptat ca o persoană să obțină un beneficiu particular de la tratament. În hepatita B acută gravă, analogii nucleozidici, inclusiv lamivudina, au fost folosiți cu succes, deși nu există date din studiile clinice care să susțină o astfel de abordare. Pentru hepatita acută C, cu toate acestea, există tot mai multe date în literatura de specialitate pentru a sprijini utilizarea terapiei cu interferon α pentru a preveni dezvoltarea hepatitei cronice C. Într-un studiu la care au participat 44 de pacienți, 98% au avut un răspuns virologic susținut după 3 luni și terapia a fost continuată 24 de săptămâni. Mulți specialiști recomandă acum folosirea interferonului pegilat plus ribavirină ca tratament alternativ pentru hepatita acută C, deși datele din studiile clinice pentru a susține această abordare lipsesc, de asemenea. Hepatita A este o boală acută și autolimitantă, care nu progresează spre o boală cronică hepatică. De aceea, nu este necesar un tratament. Imunoglobulina anti-virus hepatitic A poate fi administrată profilactic după o expunere cunoscută pentru a preveni dezvoltarea bolii, dar nu este utilă în afecțiunea declanșată. Nu s-a stabilit niciun rol al corticosteroizilor administrați p.o. sau i.v. în tratamentul hepatitelor virale acute de orice etiologie. Nu s-a demonstrat niciun beneficiu clinic și poate crește riscul de a dezvolta boală cronică.

77. Răspunsul este E.

(Cap. 38) În cele mai multe cazuri, pacienții cu orice formă de hepatită acută virală nu evoluează la insuficiența hepatică fulminantă. Cu toate acestea, femeile gravide sunt foarte sensibile la insuficiența hepatică fulminantă în cazul hepatitei acute E. Acest virus ARN este un virus enteric, endemic în India, Asia, Africa, Orientul Mijlociu și America Centrală și este răspândit prin intermediul surselor de apă contaminate. Transmiterea de la om la om este rară. În general, evoluția clinică a hepatitei E este ușoară, iar rata de hepatită fulminantă este doar 1-2%. Cu toate acestea, la femeile gravide, aceasta este de 10-20%. Pentru hepatita A și C, rata de apariție a insuficienței hepatice fulminante este de aproximativ 0,1% sau mai puțin. Aceasta este ușor mai mare pentru hepatita B, aproximativ 0,1-1%. Hepatita D apare ca o coinfecție cu virusul hepatitei B. Când cele două virusuri sunt dobândite simultan, rata de hepatită fulminantă este de aproximativ 5% sau mai puțin. Când hepatita D este dobândită în cursul hepatitei cronice B, rata se ridică la 20%.

78. Răspunsul este E.

(Cap. 38) Hepatita A este o afecțiune acută, autolimitantă, care este dobândită aproape exclusiv pe cale fecal-orală. Este o boală clasică a igienei precare și a supraaglomerării. Epidemiile au fost legate de apă, lapte, zmeură și căpșuni congelate, ceapă verde și crustacee contaminate. Infecția apare mai ales la copii și adulți tineri. Aproape invariabil, se rezolvă spontan și determină imunitate pe tot parcursul vieții. Boala fulminantă apare la cel mult 0,1% dintre cazuri și nu se cronicizează (spre deosebire de hepatita B și C). Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prezenței anticorpilor IgM anti-HAV, așa cum este descris în cazul acestei întrebări. Un anticorp IgG anti-HAV indică faptul că imunitatea a fost obținută prin infecție anterioară sau vaccinare. Un procent mic de pacienți va prezenta hepatită recurentă peste câteva săptămâni sau luni, după o recuperare completă a infecției cu HAV. Și aceasta este autolimitantă. Nu există niciun tratament antiviral aprobat pentru hepatita A. Vaccinul inactivat a scăzut incidența bolii și este recomandat tuturor copiilor din SUA, adulților cu risc ridicat, precum și turiștilor din zonele endemice. Imunizarea pasivă cu

Scanned with OKEN Scanner

imunoglobulină este de asemenea disponibilă și este eficientă în prevenirea bolii clinice înainte de expunere sau în timpul perioadei incipiente de incubație.

79. Răspunsul este C.

(Cap. 38) Actualul vaccin antihepatitic B este un vaccin recombinant care constă din particule de antigen de suprafață pentru hepatită B, derivate din drojdie. O strategie de vaccinare numai a persoanelor cu risc ridicat din Statele Unite s-a dovedit a fi ineficientă, iar acum este recomandată vaccinarea universală împotriva hepatitei B. Sarcina nu este o contraindicație pentru vaccinare. Vaccinarea trebuie să fie în mod ideal efectuată în copilărie. Evaluarea de rutină a serologiei hepatitei nu este rentabilă și nu este recomandată. Vaccinul se administrează în trei doze i.m. la 0, 1 și 6 luni.

80. Răspunsul este A.

(Cap. 38) Nu se poate face o distincție clară între etiologiile virale de hepatită acută doar pe baza caracteristicilor clinice sau epidemiologice. Acest pacient are risc pentru multe forme de hepatită din cauza stilului său de viață. Având în vedere ocupația sa în servicii de alimentație, din perspectiva sănătății publice, este important un diagnostic precis. Trebuie să fie obținută serologia pentru a pune un diagnostic. Deși virusul hepatitei C nu se prezintă de obicei ca o hepatită acută, aceasta nu este o situație absolută. Hepatita E infectează bărbații și femeile în mod egal și seamănă cu hepatita A ca prezentare clinică. Acest pacient trebuie întrebat despre utilizarea de droguri injectabile și, în plus față de serologia hepatitei, trebuie efectuat un test pentru HIV.

81. Răspunsul este C.

(Cap. 36 și 38) Cauzele creșterii extreme a transaminazelor serice se încadrează, în general, în câteva categorii majore, care includ infecții virale, ingestia de toxice și cauze vasculare/hemodinamice. Atât hepatita acută A, cât și B pot fi caracterizate printr-un nivel crescut al transaminazelor. Poate să apară insuficiență hepatică fulminantă, în special în cazul în care hepatita acută A apare în timpul unei hepatite cronice C sau în cazul în care hepatita B și hepatita D sunt transmise concomitent. Cele mai multe cazuri de hepatită acută A sau B la adulți sunt autolimitante. Virusul hepatitei C este un virus ARN care nu provoacă de obicei hepatită acută. Cu toate acestea, este asociat cu o probabilitate ridicată de infecție cronică. Prin urmare, progresia spre ciroză și hepatom este crescută la pacienții cu hepatită cronică C. Este foarte puțin probabil să apară transaminaze extrem de crescute în hepatita acută C. Acetaminofenul rămâne una dintre cauzele majore de insuficiență hepatică fulminantă și se tratează prin administrarea promptă a N-acetilcisteinei. Sindromul Budd-Chiari se caracterizează prin formarea trombilor posthepatici. De multe ori se prezintă cu icter, hepatomegalie dureroasă, ascită și valori mari ale transaminazelor.

82. Răspunsul este A.

(Cap. 39) Ficatul este locul principal pentru metabolismul multor medicamente și, ca atare, poate fi afectat de medicamente și toxine. Într-adevăr, cele mai frecvente cauze de insuficiență hepatică acută sunt leziunile hepatice induse de consumul de medicamente. În general, este util să gândim hepatotoxicitatea chimică în două mari categorii: efecte toxice directe și reacții idiosincrazice. Medicamentele sau toxinele care provoacă un efect toxic direct asupra ficatului sunt fie ele însele otrăvuri, fie metabolizate la substanțe toxice. În cazul medicamentelor care provoacă un efect toxic direct asupra hepatocitelor, există un pattern previzibil de leziune legat de doză, iar timpul pentru efect este relativ scurt. Cel mai frecvent medicament care cauzează direct toxicitatea hepatocitelor este acetaminofenul. În doze terapeutice, acetaminofenul nu produce leziuni hepatice. Cu toate acestea, în doze mai mari, unul dintre metaboliții acetaminofenului, *N-acetil-p*-benzochinon-imina (NAPQI), poate reduce depozitele de glutation din ficat, necesare pentru a converti NAPQI la un metabolit toxic și poate duce la necroză hepatocitară. Alte medicamente sau toxine care produc afectarea directă a hepatocitelor sunt tetraclorura de carbon, tricloretilena, tetraciclina și ciuperca *Amanita phalloides*. Această ciupercă este cunoscută și sub numele de „buretele-viperei"; ingerarea unei singure ciuperci poate conține suficientă hepatotoxină pentru a fi letală. Reacțiile idiosincrazice sunt rare și imprevizibile. Nu există nicio dependență de doză și momentul afectării hepatice este prea puțin asociat cu durata tratamentului medicamentos. Multe medicamente produc reacții idiosincrazice și de multe ori este dificil să se prevadă când o reacție idiosincrazică va duce la insuficiență hepatică mai gravă. De multe ori, vor avea loc creșteri ușoare ale nivelului transaminazelor, dar, în timp, adaptarea duce la revenirea enzimelor hepatice la valori normale. În alte cazuri, reacțiile idiosincrazice pot duce la insuficiență hepatică fulminantă. Deși rare, reacțiile hepatice grave pot duce la eliminarea medicamentelor de pe piață. În prezent, este recunoscut faptul că multe reacții idiosincrazice sunt legate de metaboliți care determină leziuni hepatice. Cu toate acestea, este foarte probabil ca variațiile genetice individuale ale metabolismului hepatic să reprezinte cauzele principale, iar acestea sunt efecte neprevizibile ale medicamentului administrat la nivelul actual de cunoștințe. Medicamentele obișnuite care pot duce la reacții medicamentoase idiosincrazice sunt: halotanul, izotanul, izoniazida, inhibitorii HMG-CoA și clorpromazina.

83. Răspunsul este B.

(Cap. 39) Supradozajul cu acetaminofen este cea mai frecventă cauză de insuficiență hepatică acută și insuficiență hepatică indusă de medicamente care duce la

Scanned with OKEN Scanner

transplant. Acetaminofenul este metabolizat în ficat prin două căi. Calea principală este o reacție de fază II care produce sulfat netoxic și glucuronid. Calea minoră are loc printr-o reacție de fază I care conduce la producerea de *N-acetil-p*-benzochinonă-imină (NAPQI). Acest metabolit este toxic direct pentru celulele hepatice și poate duce la necroză hepatocitară. Odată cu utilizarea terapeutică a acetaminofenului, glutationul din ficat transformă rapid NAPQI într-un metabolit netoxic care se excretă în urină. Cu toate acestea, depozitele de glutation pot scădea în cazul ingestiei acute a unei cantități mari, al alcoolismului cronic sau al ingestiei cronice a unei cantități crescute de acetaminofen. În plus, pentru că alcoolul reglează pozitiv prima enzima din calea metabolică, NAPQI se acumulează mai repede la alcoolici. Având în vedere hepatotoxicitatea cunoscută a acetaminofenului, Food and Drug Administration (SUA) a recomandat o doză zilnică maximă de cel mult 3,25 g, cu doze mai mici la persoanele care folosesc alcool cronic. Ingestia acută de 10-15 g de acetaminofen este suficientă pentru a provoca semne clinice de afectare hepatică, iar dozele mai mari de 25 g pot duce la necroză hepatică fatală. Evoluția bolii în cazul ingestiei acute de acetaminofen urmează un pattern previzibil. Greața, vărsăturile, durerile abdominale și șocul apar în 4–12 ore de la ingestie. Enzimele hepatice și funcția de sinteză sunt normale în acest timp. În 24-48 de ore, aceste simptome dispar și sunt urmate de semne de afectare hepatică. Nivelurile maxime ale aminotransferazelor pot ajunge la mai mult de 10 000 U/L și pot să nu apară până la 4–6 zile după ingestie. Acești pacienți trebuie urmăriți atent pentru insuficiență hepatică fulminantă cu complicații grave, inclusiv encefalopatie, edem cerebral, coagulopatie marcată, insuficiență renală, acidoză metabolică, anomalii electrolitice și șoc refractar. Nivelurile de acetaminofen sunt predictive pentru dezvoltarea hepatotoxicității. Primul nivel trebuie măsurat nu mai devreme de 4 ore după ingestia cunoscută. Nivelurile trebuie să fie reprezentate pe o nomogramă care le leagă de timpul scurs de la ingestie. Dacă la 4 ore nivelul de acetaminofen este mai mare decât 300 μg/mL, este probabilă hepatotoxicitatea semnificativă. În cazul supradozajului, poate fi dificil să se afle cantitatea exactă și momentul ingestiei. Pentru pacientul prezentat, nivelul acetaminofenului mai mare de 300 μg/mL este destul de îngrijorător, iar tratamentul trebuie inițiat imediat. Tratamentul primar pentru supradozajul cu acetaminofen este *N*-acetilcisteina, care acționează pentru a reface nivelul de glutation în ficat și oferă, de asemenea, un rezervor de grupări sulfhidril pentru a se lega la metaboliții toxici. Doza tipică de *N*-acetilcisteină este de 140 mg/kgcorp, administrată în doză de încărcare, urmată de 70 mg/kgcorp la fiecare 4 ore, în total 15-20 de doze. Acest medicament poate fi administrat în perfuzie continuă. Cărbunele activat sau colestiramina trebuie administrate numai în cazul în care pacientul se prezintă în 30 minute de la ingerare. Hemodializa nu va accelera eliminarea acetaminofenului și nu va proteja ficatul. Cei mai mulți pacienți cu insuficiență hepatică fulminantă dezvoltă insuficiență renală acută, care necesită de multe ori hemodializă. În cazul în care un pacient supraviețuiește unei supradoze de acetaminofen, de obicei nu apare nicio leziune hepatică cronică.

84. Răspunsul este E.

(Cap. 40) Pacientul din acest scenariu clinic prezintă dovezi de infecție cronică cu virusul hepatitic B activ (HBV). Prezența antigenului hepatitic e (AgHBe) indică replicarea virală în curs de desfășurare și persoanele cu pozitivitate AgHBe au de obicei un nivel ridicat de ADN HBV la testare. Spectrul infecției clinice în hepatita cronică B este destul de variabil și de multe ori pacienții sunt asimptomatici, cu creșteri ale enzimelor hepatice identificate în analize efectuate pentru alte motive. Astfel, decizia de a trata hepatita B cronică nu trebuie să se bazeze pe caracteristicile clinice. Cei mai mulți specialiști recomandă tratamentul hepatitei B cronice AgHBe pozitiv cu niveluri de ADN HBV mai mari de 2×10^4 UI/mL, dacă nivelul ALT este ridicat, depășind de două ori limita superioară a valorilor normale. În prezent, sunt disponibile mai multe opțiuni de tratament pentru tratamentul hepatitei B și se încadrează în general în două categorii: analogi nucleozidici și interferoni. Deși lamivudina și interferonul au fost primele medicamente utilizate pentru tratamentul hepatitei B cronice, aceste medicamente au fost în mare parte înlocuite de entecavir, tenofovir și interferon pegilat ca terapie de primă linie. Atunci când alegeți între aceste medicamente, tratamentul poate fi adaptat la preferințele specifice ale pacientului. Interferonul pegilat realizează eliminarea mai rapidă a AgHBe și nu determină mutații virale. Totuși, este asociat cu efecte secundare sistemice pe care mulți le consideră intolerabile și necesită injecții s.c. săptămânale. În contrast, agenții orali necesită adesea o durată mai lungă de tratament, sunt foarte bine tolerați și oferă o supresie mai profundă a ADN VHB. Cu toate acestea, pot să apară mutații în urma administrării acestor medicamente. Terapia combinată nu pare a fi mai eficientă decât terapia cu un singur medicament. Soțul pacientei trebuie să fie, de asemenea, testat pentru hepatita B, având în vedere viremia continuată.

85. Răspunsul este E.

(Cap. 40) În ultimele decenii, s-au obținut multe informații despre evoluția și tratamentul hepatitei C cronice (VHC). Hepatita cronică se dezvoltă la aproximativ 85% dintre persoanele afectate de HCV, iar 20-25% dintre acestea vor progresa spre citoză peste aproximativ 20 de ani. Dintre cei infectați cu HCV, aproximativ o treime vor prezenta valori normale sau aproape de normal ale aminotransferazelor, deși biopsia hepatică demonstrează hepatită activă la 50% dintre pacienți. În plus, aproximativ 25% dintre persoanele cu niveluri normale ale transaminazelor vor prezenta la un moment dat creșteri ale

Scanned with OKEN Scanner

acestor enzime mai târziu, ceea ce poate duce la boli hepatice progresive. Astfel, nivelurile normale ale transaminazelor la un singur moment în timp nu exclud definitiv posibilitatea dezvoltării cirozei. Evoluția spre stadiul final al bolii hepatice la persoanele cu hepatită C cronică este mult mai probabilă la vârstnici și la cei cu o durată mai mare de infecție, stadiu și grad histologic avansat, infecție de genotip 1, diversitatea cvasispecii-lor mai complexă, alte afecțiuni hepatice concomitente, infecția cu HIV și obezitate. Dintre acești factori, cel mai bun indicator al prognosticului pentru dezvoltarea bolii hepatice progresive este histologia hepatică. În mod specific, pacienții care au inflamație moderată până la severă sau necroză, inclusiv fibroză septală sau în punți, au cel mai mare risc de a dezvolta ciroză pe parcursul a 10-20 de ani. Indicațiile terapeutice în cazul hepatitei C includ niveluri detectabile de ARN HCV, fibroză portală sau în punți, ca și hepatită moderată până la severă la biopsia hepatică. Contraindicațiile tratamentului sunt vârsta peste 60 de ani, hepatita ușoară pe biopsia hepatică și insuficiență renală severă. Terapia standard pentru hepatita C este interferonul pegilat plus ribavirina. Deși genotipurile 1 și 4 sunt mai puțin receptive la tratament decât genotipurile 2 și 3, cercetările actuale demonstrează o rată de răspuns de cel puțin 40% pentru genotipurile 1 și 4. Interesant, chiar și la persoanele care nu arată un răspuns virusologic sau biochimic, 75% vor prezenta o îmbunătățire histologică pe biopsia hepatică. Durata tratamentului pentru genotipurile 1 și 4 este de minimum 48 de săptămâni, în timp ce genotipurile 2 și 3 pot fi tratate în numai 24 săptămâni. Odată ce tratamentul a fost început, o încărcătură virală VHC trebuie reevaluată la 12 săptămâni. În acest moment, este de așteptat o scădere de 2-log a încărcăturii virale. Neatingerea acestui nivel de răspuns sugerează că este puțin probabil să apară un răspuns virologic susținut. În pofida unei căderi de o asemenea magnitudine, probabilitatea unui răspuns virologic susținut este de aproximativ 66% la sfârșitul tratamentului, iar în cazul în care încărcătura virală este nedetectabilă la 12 săptămâni, șansele unui răspuns virologic susținut depășesc 80%.

86. Răspunsul este C.

(Cap. 40) Pe baza caracteristicilor clinice și de laborator, au fost identificate trei tipuri de hepatită autoimună. Hepatita autoimună de tip I este o tulburare observată de obicei la femeile tinere. Caracteristicile clinice pot fi variabile de la cele de hepatită cronică la insuficiență hepatică fulminantă; multe dintre caracteristici sunt greu de deosebit de alte cauze de hepatită cronică. La unele persoane, manifestările extrahepatice, inclusiv oboseala, starea generală de rău, pierderea în greutate, anorexia și artralgiile, pot fi destul de proeminente. Enzimele hepatice sunt crescute, dar nu se pot corela cu severitatea clinică a bolii. În cazurile mai severe, se poate constata creșterea bilirubinei serice între 3 și 10 mg/dL. Hipoalbuminemia apare în boala avansată și hipergamaglobulinemia (> 2,5 g/dL) este foarte comună. Profilul anticorpilor circulanți în hepatita autoimună depinde într-o oarecare măsură de tipul de hepatită. Anticorpii antinucleari sunt pozitivi într-un model de colorare omogenă aproape invariabil în boală și factorul reumatoid este, de asemenea, comun. Anticorpii citoplasmatici antineutrofilici perinucleari pot fi pozitivi, dar într-un mod atipic. Anticorpii antifibră musculară netedă și anticorpii microzomali anti-ficat/rinichi sunt adesea prezenți, dar aceștia sunt nespecifici, deoarece și alte cauze de hepatită cronică pot duce la pozitivitatea acestor enzime. Din cauza lipsei unui profil specific autoimun, criteriile de diagnosticare pentru hepatita autoimună includ o varietate de caracteristici clinice și de laborator. Caracteristicile specifice care argumentează împotriva acestui diagnostic includ creșterea proeminentă a fosfatazei alcaline, prezența anticorpilor mitocondriali, markeri ai hepatitelor virale, antecedente de consum de medicamente hepatotoxice sau de alcool în exces și dovada histologică a afecțiunii de canal biliar sau caracteristici de biopsie atipice, incluzând exces de fier hepatic, infiltrare grasă și incluziuni virale. Anticorpii antimitocondriali sunt, de obicei, observați în ciroza biliară.

87. Răspunsul este D.

(Cap. 40) În hepatita B acută, pozitivitatea AgHBe este comună și, de obicei, tranzitorie. Persistența AgHBe în ser peste 3 luni indică o probabilitate crescută de dezvoltare a hepatitei B cronice. În hepatita B cronică, prezența AgHBe în ser indică replicarea virală în desfășurare și infecțiozitate crescută. De asemenea, este un substitut pentru leziuni hepatice inflamatorii, dar nu fibroză. Dezvoltarea anticorpilor anti-HBe este un indicator al fazei nereplicative de infecție cu HBV. În timpul acestei faze, virionii intacți nu circulă și infecțiozitatea este mai mică. În prezent, cuantificarea ADN HBV cu reacția de polimerizare în lanț permite stratificarea riscului, deoarece, sub 103 virioni/μL, reprezintă pragul aproximativ de leziuni hepatice și infecțiozitate.

88. Răspunsul este C.

(Cap. 41) Acest pacient se prezintă cu hepatită alcoolică acută severă. În formă incipientă, bolile hepatice alcoolice sunt marcate prin infiltrarea grasă a ficatului. În hepatita alcoolică acută, are loc afectarea hepatocitelor cu degenerarea și necroza lor, acestea având adesea aspect de balon. Multe cazuri de hepatită alcoolică sunt asimptomatice. Cu toate acestea, ca și în acest caz, manifestările severe pot include febră, icter, telangiectazii și dureri abdominale care pot imita un abdomen acut ca gravitate. Examenele de laborator evidențiază un nivel al AST mai mare ca al ALT, deși nivelurile totale ale transaminazelor sunt rareori mai mari de 400 U/L. Hiperbilirubinemia poate fi destul de marcată, cu creștere mai redusă a fosfatazei alcaline. Hipoalbuminemia

Scanned with OKEN Scanner

și coagulopatia sunt indicatori de prognostic nefavorabil. Funcția de discriminare (DF) poate fi calculată ca (4,6 x prelungirea timpului de protrombină peste control) + bilirubina serică. DF mai mare de 32 este asociată cu un prognostic nefavorabil și este o indicație pentru tratamentul hepatitei alcoolice acute. Scorul MELD *(The Model for End-Stage Liver Disease)* poate fi de asemenea utilizat pentru prognosticare în hepatita alcoolică acută, un scor mai mare de 21 fiind și un indiciu pentru tratament. Acest pacient are o funcție de discriminare de 73, indicând boală foarte severă și un prognostic nefavorabil. Abstinența completă de la alcool este imperativă. Trebuie să fie inițiat un tratament cu prednison 40 mg/zi (sau prednisolon 32 mg/zi), 4 săptămâni. După perioada inițială, se scade treptat doza pe o perioadă de 4 săptămâni. Alternativ, poate fi utilizată pentoxifilina 400 mg, de trei ori pe zi, 4 săptămâni.

89. Răspunsul este C.

(Cap. 42) Tabloul clinic este în concordanță cu afectarea colestatică, care se poate prezenta cu icter nedureros și prurit. Pruritul poate fi proeminent și este prezent la 50% dintre persoane în momentul diagnosticării. Este de obicei intermitent și mai accentuat seara. Nu există nicio altă asociere evidentă, cum ar fi după băi calde sau dușuri ca în policitemia vera. Alte cauze de prurit în afară de colestază includ limfom și hipo- sau hipertiroidismul necontrolat. Cu toate acestea, analizele de laborator ale acestui pacient evidențiază în mod clar colestază, cu creșterea fosfatazei alcaline și a bilirubinei. Caracteristicile clinice sunt mai frecvent observate în ciroza biliară, comparativ cu colangita sclerozantă primitivă, deoarece pacientul este o femeie de vârstă mijlocie, cu anticorpi antimitocondriali pozitivi. Prin contrast, colangită sclerozantă primitivă este asociată cu anticorpi citoplasmatici antineutrofilici perinucleari pozitivi la 65% dintre pacienți, iar 50% din persoanele cu colangită sclerozantă primară au antecedente de colită ulceroasă.

90. Răspunsul este B.

(Cap. 42) Varicele esofagiene se dezvoltă în cazul hipertensiunii portale asociate cel mai frecvent cu ciroza. În ultimii ani, pacienții cu ciroză au fost frecvent testați pentru varice prin endoscopie, deoarece la aproximativ 33% se va constata prezența varicelor. În plus, se estimează că o treime din persoanele cu varice vor dezvolta hemoragie. Deoarece acest pacient nu a beneficiat de asistență medicală, nu se știe dacă are varice, dar, cu volumul mare de sângerare experimentat de pacient, medicul curant ar trebui să presupună că pacientul are sângerare variceală și să acționeze în consecință. Primul pas în tratamentul oricărei persoane cu hemoragii gastrointestinale acute este de a asigura accesul i.v. adecvat, de preferință într-o venă centrală mare sau în fosa antecubitală, și de a începe resuscitarea volumică. Aceasta trebuie inițiată cu soluție salină normală, iar produsele din sânge trebuie administrate atunci când sunt disponibile. După ce a fost inițiată reechilibrarea volumică, pacientul trebuie de urgență consultat de un gastroenterolog pentru evaluarea endoscopică. Tratamentul endoscopic trebuie să includă ligaturarea în bandă a varicelor esofagiene, dar, în formă acută, poate fi folosită scleroterapia pentru a controla sângerarea locală, ligatura în bandă efectuându-se ulterior. Dacă endoscopia în urgență nu este o opțiune, trebuie să se plaseze o sondă Sengstaken-Blakemore sau Minnesota pentru a tampona sângerarea. În plus, agenții vasoconstrictori sunt folosiți pentru a scădea debitul sangvin splanhnic. Deși vasopresina a fost inițial agentul de electie, poate apărea ischemia cardiovasculară la doze mari utilizate în hemoragia GI. Agenții preferați în prezent sunt octreotidul sau somatostatina în perfuzie continuă. Beta-blocantele nespecifice, cum ar fi propranololul sau nadololul, sunt utilizate pentru prevenirea primară sau secundară a sângerării variceale, dar nu sunt prescrise în formele acute, deoarece acești agenți ar putea agrava hipotensiunea arterială.

91. Răspunsul este A.

(Cap. 42) Fundamentul managementului ascitelor este restricția de sodiu la mai puțin de 2 g pe zi. O concepție greșită este de a institui și restricția de lichide. Acest lucru nu este nici eficient, nici necesar. Cu o restricție de sodiu de 2 g pe zi, cele mai multe ascite ușoare pot fi gestionate destul de bine. Dacă restricția de sodiu nu corectează ascita, atunci este necesară inițierea de diuretice. Spironolactona în doză zilnică de 100-200 mg este diureticul inițial folosit pentru ascită și poate fi titrat la 400-600 mg pe zi dacă este tolerat. Diureticele de ansă pot fi adăugate la spironolactonă. Agentul tipic este furosemid, începând la 40-80 mg pe zi, dozele maxime fiind de aproximativ 120-160 mg pe zi. Trebuie să fiți atenți pentru a evita disfuncția renală cu diuretice de ansă și dozele mai mari se poate să nu fie tolerate. Dacă ascita este refractară la aceste tratamente, poate fi luat în considerare șuntul transjugular portosistemice intrahepatic (TIPS). Această procedură creează un șunt porto-cav direct prin introducerea unui stent metalic expandabil din venele hepatice, prin conținutul ficatului, în venele porte. Astfel, TIPS scade presiunile porte pentru a reduce ascita și riscul de sângerare variceală. Cu toate acestea, encefalopatia hepatică se agravează de obicei după TIPS.

92. Răspunsul este A.

(Cap. 42) Insuficiența cardiacă dreaptă gravă poate duce la leziuni hepatice cronice și ciroză cardiacă. Presiunile venoase crescute duc la congestia sinusoidelor hepatice, a venei centrale și a hepatocitelor centrolobulare. Se dezvoltă fibroza centrolobulară și fibroza se extinde spre exterior din vena centrală, nu din triadele porte. Examinarea macroscopică a ficatului prezintă un model de „ficat muscad". Deși transaminazele sunt de obicei ușor crescute, congestia severă, în special asociată cu hipotensiune arterială, poate duce la creșterea dramatică a AST și a ALT de 50-100 de ori peste normal. Sindromul Budd-Chiari sau

Scanned with OKEN Scanner

ocluzia venelor hepatice sau a venei cave inferioare pot fi confundate cu hepatopatia congestivă. Cu toate acestea, semnele și simptomele de insuficiență cardiacă congestivă sunt absente la pacienții cu sindrom Budd-Chiari, iar acești pacienți pot fi deosebiți cu ușurință clinic de cei cu insuficiență cardiacă. Boala veno-ocluzivă hepatică poate fi cauzată de iradiere și doze mari de chimioterapie, în curs de pregătire pentru transplantul de celule stem hematopoietice. Nu este o complicație tipică a transplantului hepatic. Deși ecocardiografia este un instrument util pentru evaluarea funcției ventriculului stâng și drept, concluziile pot fi irelevante la pacienții cu pericardită constrictivă. Un indice ridicat de suspiciune pentru pericardita constrictivă (de exemplu, episoade anterioare de pericardită, iradiere mediastinală) impune efectuarea unui cateterism cardiac drept, cu demonstrația „semnului de rădăcină pătrată", care este limitarea presiunii de umplere în diastolă a inimii în partea dreaptă, sugerând cardiomiopatia restrictivă. Rezonanța magnetică poate fi, de asemenea, de ajutor în a determina ce pacienții ar trebui să apeleze la chirurgia cardiacă.

93. Răspunsul este B.

(Cap. 42) Prezența cirozei la o femeie în vârstă, fără factori de risc anteriori pentru ciroză virală sau alcoolică trebuie să crească probabilitatea de ciroză biliară primară (PBC). Aceasta este caracterizată prin inflamația cronică și obliterarea fibroasă a canalelor intrahepatice. Cauza este necunoscută, dar se presupune autoimunitatea, deoarece există o asociere cu alte boli autoimune, cum ar fi tiroidita autoimună, sindromul CREST și sindromul sicca. Majoritatea pacienților cu boală simptomatică sunt femei. Testul anticorpilor antimitocondriali (AMA) este pozitiv la peste 90% dintre pacienții cu PBC și doar rareori este pozitiv în alte condiții. Aceasta îl face cel mai util test inițial în diagnosticarea PBC. Deoarece apar rezultate fals pozitive, în cazul în care AMA este pozitiv, se va realiza o biopsie hepatică pentru a confirma diagnosticul. Colectarea de cupru în urina pe 24 de ore este utilă în diagnosticarea bolii Wilson. Insuficiența hepatică din boala Wilson apare, de obicei, înainte de 50 de ani. Hemocromatoza poate duce la ciroză. Aceasta este asociată cu letargie, oboseală, pierderea libidoului, decolorarea pielii, artralgii, diabet și cardiomiopatie. Nivelurile feritinei sunt, de obicei crescute, iar cea mai sugestivă anomalie de laborator este un procent ridicat al saturației transferinei. Deși hemocromatoza este un posibil diagnostic în acest caz, PBC este mult mai probabil, având în vedere scenariul clinic. Deși hepatita B cronică și hepatita C sunt cu siguranță în diagnosticul diferențial și trebuie să fie excluse, sunt puțin probabile din cauza istoricului pacientului și a absenței factorilor de risc.

94. Răspunsul este D.

(Cap. 44) Acest pacient se prezintă cu ficat gras nealcoolic (NAFLD), care a progresat la ciroză. În prezent, se consideră că multe persoane identificate anterior ca având ciroză criptogenică au avut NAFLD drept cauză a bolii hepatice în stadiu terminal. Cu prevalența în creștere a obezității în Statele Unite și Europa, NAFLD este de așteptat să continue să crească. În prezent, prevalența NAFLD este estimată între 14 și 20%. Dintre aceste persoane, 30-40% cu steatohepatită nealcoolică vor dezvolta fibroză avansată și 10-15% vor dezvolta direct ciroză. Cei mai mulți pacienți diagnosticați cu NAFLD sunt asimptomatici, cu observarea întâmplătoare a enzimelor hepatice ridicate găsite la testarea pentru alte motive. ALT este de obicei ușor mai mare decât AST, iar ambele enzime sunt doar ușor crescute. În cele mai multe cazuri, ALT și AST sunt doar de 1,5-2 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale. NAFLD însoțește adesea alte componente ale sindromului metabolic, rezistența la insulină fiind o legătură între aceste tulburări comune. Diagnosticul de NAFLD necesită o anamneză și o examinare atente pentru a exclude alte boli. Consumul de alcool trebuie să fie mai mic de 20 g/zi. Testarea cuprinzătoare trebuie să includă serologie pentru hepatitele virale, studii de fier, ceruloplasmină, nivelurile de α_1-antitripsină și serologie autoimună. Biopsia hepatică prezintă cel mai frecvent steatoză macroveziculară, cu un infiltrat inflamator mixt într-o distribuție lobulară. Fibroza care apare are o caracteristică perivenulară și distribuție perisinusoidală. La pacienții cu ciroză hepatică, steatoza poate să nu fie constatată, dar poate recidiva după efectuarea transplantului. Singurul tratament eficient cunoscut pentru NAFLD constă în pierderea în greutate și exerciții fizice. Tiazolidindionele sunt în prezent studiate, ținând cont de efectele acestora asupra rezistenței la insulină. În plus, are loc cercetarea statinelor și a acidului ursodeoxicolic, dar niciun medicament specific nu poate fi recomandat în acest moment pentru pacienții cu NAFLD.

95. Răspunsul este B.

(Cap. 45) În studiul National Health and Nutrition Examination, prevalența litiazei biliare în Statele Unite a fost de 7,9% la bărbați și 16,6% la femei. Deși boala este destul de răspândită, nu toți pacienții cu litiază biliară necesită colecistectomie. Se estimează că anual 1-2% dintre pacienții cu litiază biliară asimptomatică vor dezvolta complicații care vor necesita intervenții chirurgicale. Prin urmare, este important să știți ce pacienți cu calculi biliari asimptomatici necesită trimitere pentru chirurgie. Primul factor de luat în considerare este dacă pacientul are simptome cauzate de calculii biliari și dacă acestea sunt suficient de frecvente și severe pentru a necesita o intervenție chirurgicală. Numită de obicei colică biliară, simptomele clasice ale litiazei biliare sunt durere în hipocondrul drept și senzația de plenitudine care începe brusc și poate dura până la 5 ore. Greața și vărsăturile pot însoți episodul. Simptomele vagi de plenitudine epigastrică, dispepsie și balonare după mese nu trebuie să fie considerate colică

Scanned with OKEN Scanner

biliară. Un al doilea factor care ar fi de luat în considerare pentru a recomanda un pacient pentru colecistectomie este dacă acesta are antecedente de complicații ale litiazei biliare, cum ar fi pancreatita sau colecistita acută. Un factor final care duce la recomandarea pentru colecistectomie este prezența unor factori anatomici care ar spori riscul de complicații, cum ar fi vezica biliară de porțelan sau anomalii congenitale ale tractului biliar. Persoanele cu calculi foarte mari (> 3 cm) trebuie, de asemenea, să fie luate în considerare cu atenție pentru colecistectomie. Acidul ursodeoxicolic poate fi utilizat în unele cazuri pentru a dizolva calculii biliari. Acesta acționează prin reducerea saturației colesterolului din bilă și permite, de asemenea, dispersia colesterolului din calculi prin producerea unei faze cristaline lamelare. Cu toate acestea, este eficient doar la persoanele cu calculi radiotransparenți ce au diametrul < 10 mm.

96. Răspunsul este D.

(Cap. 45). Medicul trebuie să aibă un indice ridicat de suspiciune pentru colecistită acalculoasă la pacienții în stare critică care prezintă decompensarea în timpul tratamentului pentru boala de bază și nu au nicio altă sursă aparentă de infecție. Unele afecțiuni predispozante pentru dezvoltarea colecistitei acalculoase includ traumatisme sau arsuri grave, postpartum după travaliu prelungit, hiperalimentație parenterală prelungită și perioadă postoperatorie după o intervenție chirurgicală majoră ortopedică și de altă natură. Manifestările clinice ale colecistitei acalculoase sunt identice cu litiaza, dar boala este mai dificil de diagnosticat. Ecografia și CT arată, de obicei, doar nămol biliar, dar și vezică biliară mărită și tensionată. Scintigrafia hepato-biliară arată de multe ori golire întârziată sau absentă a vezicii biliare. Managementul de succes se bazează pe diagnosticarea precisă și precoce. La pacienții în stare critică, o colecistostomie percutanată poate fi cea mai sigură procedură imediată pentru decomprimarea vezicii biliare infectate. Odată ce pacientul este stabilizat, trebuie luată în considerare colecistectomia electivă timpurie. Trebuie adăugat metronidazol pentru a oferi o acoperire anaerobă, dar acest lucru nu ar elucida sau trata adecvat afecțiunea de bază.

97. Răspunsul este C.

(Cap. 45) Calculii biliari sunt foarte frecvenți, în special în țările occidentale. Calculii de colesterol sunt responsabili pentru 80% dintre cazurile de litiază biliară; calculii pigmentari reprezintă restul de 20%. Colesterolul este, în esență, insolubil în apă. Formarea calculilor are loc când acționează factorii ce tulbură echilibrul colesterolului. Obezitatea, dietele bogate în colesterol, dietele bogate în calorii și unele medicamente afectează secreția biliară de colesterol. Mutațiile genetice intrinseci în anumite populații pot afecta procesarea și secreția de colesterol în ficat. Sarcina conduce atât la o creștere a saturației colesterolului în al treilea trimestru, cât și la schimbări în contractilitatea vezicii biliare. Calculii pigmentari apar la pacienții cu hemoliză cronică, ciroză, sindrom Gilbert și perturbări în circulația enterohepatică. Deși pierderea în greutate rapidă și dietele hipocalorice sunt asociate cu calculii biliari, nu există nicio dovadă că o dietă bogată în proteine conferă un risc suplimentar de litiază biliară.

98. Răspunsul este C.

(Cap. 46) În Statele Unite, peste 6 000 de persoane sunt supuse la transplanturi de ficat anual. Cu toate acestea, cererea pentru organe depășește cu mult oferta, cu o listă de așteptare de peste 16 000 de persoane. Cele mai frecvente motive pentru transplantul de ficat sunt: ciroza alcoolică și hepatita C cronică. La evaluarea unui pacient pentru transplant hepatic este important să se asigure că acesta este un candidat adecvat. Pentru persoanele cu ciroză alcoolică, abstinența susținută și nevoia de recuperare trebuie să fie demonstrate, deși rata de recidivă este de până la 25% după transplant. Contraindicațiile absolute ale transplantului de ficat includ infecția necontrolată, abuzul de droguri sau alcool, bolile maligne extrahepatobiliare (cu excepția cancerului cutanat non-melanom), bolile maligne metastatice la ficat, SIDA sau bolile sistemice care pun viața în pericol sau avansate. Colangiocarcinomul reapare aproape invariabil în urma transplantului de ficat. Astfel, acum este considerat o contraindicație pentru transplant. Deși efectuat în primul rând la copii, transplantul de la donator în viață este tot mai mult luat în considerare la adulți, având în vedere disponibilitatea scăzută a organelor de la cadavru. În transplantul de la donatori vii, de obicei, este prelevat lobul hepatic drept de la un donator sănătos adecvat. În prezent, transplantul de la donatori în viață reprezintă 4% din totalul transplanturilor de ficat. Cu siguranță, nu este fără riscuri. Donatorul mediu sănătos va fi afectat medical cel puțin 10 săptămâni și riscul de deces pentru donator este de 0,2-0,4%. Persoanele fizice care au primit toate formele de transplant de ficat au demonstrat creșterea supraviețuirii în ultimele decenii. Rata actuală de supraviețuire la 5 ani depășește 60%. Totuși, după efectuarea transplantului poate apărea respingerea, infecția și reapariției bolii primare. Pentru infecții cronice cu virusul hepatitic B, reinfectarea transplantului apare frecvent, dar acest lucru poate fi redus până la 35% cu tratament post-transplant cu imunoglobulină antihepatită B. Pentru hepatita C, reinfectarea este universală și este asociată cu dezvoltarea de ciroză a alogrefei în 20-30% dintre pacienți în termen de 5 ani. Bolile autoimune pot recidiva și în ficatul transplantat, deși poate fi dificil să se diferențieze între boala autoimună și reject. Cu toate acestea, Boala Wilson și deficitul de α_1-antitripsinănu se repetă după transplant.

99. Răspunsul este E.

(Cap. 46) Pacientul are ciroză avansată cu risc ridicat de mortalitate, după cum reiese din episodul său de peritonită bacteriană spontană. Diabetul și cancerul de piele

Scanned with OKEN Scanner

la distanță (din moment ce a fost un carcinom bazocelular, nu melanom) nu sunt contraindicații absolute pentru transplantul de ficat, spre deosebire de abuzul de alcool activ. Celelalte contraindicații absolute la transplant sunt boala sistemică care pune viața în pericol, infecțiile necontrolate, bolile cardiace preexistente sau pulmonare avansate, malignitatea metastatică și tumorile maligne congenitale care pun viața în pericol. Consumul continuat de droguri și abuzul de alcool reprezintă contraindicații absolute, iar pacienții care altfel ar fi candidați potriviți trebuie imediat trimiși la centre de consiliere adecvate pentru a obține abstinența. Odată ce se realizează pentru o perioadă de timp acceptabilă, poate fi luat în considerare transplantul. Într-adevăr, ciroza alcoolică reprezintă o proporție substanțială dintre pacienții care suferă un transplant de ficat.

100. Răspunsul este A.

(Cap. 48) Cea mai frecventă cauza a pancreatitei acute în Statele Unite este litiaza biliară care cauzează obstrucția canalului biliar comun. Deși această obstrucție poate fi demonstrată cu ajutorul scanării cu technețiu HIDA, ecografia hipocondrului drept este de preferat pentru ușurința de demonstrare a calculilor biliari în vezica biliară și a canalului biliar obstrucționat. Alcoolul este cea de-a doua cauză ca frecvență, urmat de complicații ale colangiopancreatografiei endoscopice retrograde (ERCP). Hipertrigliceridemia reprezintă 1-4% dintre cazuri, cu valori ale trigliceridelor de obicei mai mari de 1 000 mg/dL. Alte cauze posibile ale pancreatitei includ traumatisme, stări postoperatorii, medicamente, cum ar fi acidul valproic, medicamentele anti-HIV, estrogenii și disfuncția sfincterului Oddi. În plus, au fost descrise și cauze rare. Cel mai judicios prim pas în evaluare este de a testa pentru calculi biliari și a urmări cauzele mai rare după ce etiologia cea mai frecventă a fost exclusă.

101. Răspunsul este A.

(Cap. 48) Examinarea fizică în pancreatita acută prezintă de obicei un pacient cu stare generală modificată, de multe ori cu febră, tahicardie și hipotensiune arterială. Sensibilitatea abdominală și rigiditatea musculară sunt adesea prezente în grade diferite. Semnul Cullen este o decolorare ușor albăstrie în jurul ombilicului care poate apărea ca rezultat al hemoperitoneumului. Semnul Turner este o modificare de culoare albastru-roșu-purpurie sau verde-brună a flancurilor din cauza cataboismului tisular al hemoglobinei. Ambele semne indică prezența pancreatitei severe necrozante.

102. Răspunsul este E.

(Cap. 48) Scorul BISAP (Bedside Index of Severity) a înlocuit recent criteriile Ranson și scorurile de severitate APACHE II ca modalitate recomandată pentru a evalua gradul de severitate a pancreatitei, din cauza naturii greoaie și a cerinței scorurilor anterioare de a colecta cantități mari de date clinice și de laborator în timp. În plus, mecanismele de notare APACHE II și Ranson nu aveau valori predictive pozitive și negative acceptabile în prezicerea pancreatitei severe acute. Scorul BISAP include cinci variabile în determinarea severității: uree mai mare de 35 mg/dL, alterarea stării mentale, prezența SIRS, vârsta peste 60 de ani și revărsat pleural pe radiografie. Prezența a trei sau mai mulți dintre acești factori este asociată cu un risc crescut substanțial pentru mortalitate în spital. Factorii de risc suplimentari care prezic severitatea inițială includ IMC de 30 sau mai mult și bolile asociate.

103. Răspunsul este E.

(Cap. 48) Mai multe studii efectuate în ultimele decenii nu au demonstrat niciun rol pentru antibiotice administrate profilactic în managementul pancreatitei necrotizante sau interstițiale. Antibioticele sunt recomandate doar pentru pacienții cu aspect septic la prezentare, în așteptarea rezultatelor culturii. În cazul în care culturile sunt negative, antibioticele trebuie întrerupte pentru a reduce riscul de dezvoltare a suprainfecției fungice. În mod similar, mai multe medicamente au fost evaluate în tratamentul pancreatitei acute și s-a constatat că nu au niciun beneficiu. Aceste medicamente includ blocantele H_2, glucagonul, inhibitorii de protează, cum ar fi aprotinina, glucocorticoizii, calcitonina, medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene și lexipafantul, un inhibitor al factorului de activare a trombocitelor. O meta-analiză recentă a somatostatinelor, octreotidului și a antiproteazicului mesilat gabexat în terapia pancreatitei acute a sugerat o rată a mortalității redusă, dar nicio schimbare în complicații în cazul octreotidului și niciun efect asupra mortalității, dar reducerea leziunii pancreatică în cazul gabexatului.

104. Răspunsul este C.

(Cap. 48) Modificările inflamatorii persistente din pancreas pot persista câteva săptămâni sau luni după un episod de pancreatită acută. În mod similar, ar putea exista creștere prelungită a nivelului amilazei și lipazei. În acest sens, modificările persistente la CT sau creșterea persistentă a enzimelor pancreatice nu trebuie să descurajeze medicii să alimenteze pacienții flămânzi cu pancreatită acută. Deși au existat preocupări anterioare că hrănirea pacienților cu pancreatită poate exacerba inflamația pancreatică, acest lucru nu a fost confirmat. În mod similar, s-a demonstrat că hrănirea enterală cu un tub nazojejunal a pacienților cu pancreatită acută are mai multe complicații infecțioase decât nutriția parenterală totală. Din acest motiv, nutriția nazogastrică este metoda preferată de suport nutritiv în pancreatita acută. Nutriția enterală ajută, de asemenea, la menținerea integrității tractului intestinal în pancreatita acută.

105. Răspunsul este D.

(Cap. 48) Fiziopatologia pancreatitei acute evoluează în trei faze. În faza inițială, leziunea pancreatică duce la activarea intrapancreatică de enzime digestive cu autodigestie ulterioară și leziunea celulelor acinare. Leziunea acinară este atribuită în primul rând activării zimogenelor

Scanned with OKEN Scanner

(proenzime), în special tripsinogen, prin hidrolazele lizozomale. Când tripsinogenul este convertit la tripsină, tripsina activată perpetuează în continuare procesul prin activarea altor zimogene la autodigestia continuată. Inflamația inițiată de activarea intrapancreatică de zimogene conduce la a doua fază a pancreatitei acute, cu producția locală de chemokine care cauzează activarea și sechestrarea neutrofilelor din pancreas. Studiile experimentale sugerează faptul că inflamația neutrofilică poate provoca, de asemenea, activarea ulterioară a tripsinogenului, ceea ce duce la o cascadă de leziuni acinare. A treia fază a pancreatitei acute reflectă procesele sistemice care sunt cauzate de eliberarea de citokine inflamatorii și proenzime activate în circulația sistemică. Acest proces poate duce la sindromul răspunsului inflamator sistemic cu sindrom de detresă respiratorie acută, extensia lichidelor în spațiul al treilea și insuficiență multiplă de organe.

106. Răspunsul este D.

(Cap. 48) Pancreatita cronică este o afecțiune comună în orice grup de pacienți cu pancreatită acută recidivantă, în special la pacienții cu dependență de alcool, pancreas divizat și fibroză chistică. Afecțiunea este notabilă atât pentru disfuncția endocrină, cât și pentru cea exocrină a pancreasului. Adesea, diabetul rezultă ca urmare a pierderii funcției celulelor insulare; deși insulino-dependent, în general, nu este la fel de predispus la cetoacidoză diabetică sau comă precum alte forme de diabet zaharat. Deoarece enzimele pancreatice sunt esențiale pentru digestia grăsimilor, lipsa lor duce la malabsorbție de grăsime și steatoree. În plus, vitaminele liposolubile A, D, E și K nu sunt absorbite. Deficitul de vitamina A poate duce la neuropatie. Vitamina B_{12} sau cobalamina este adesea deficitară. Se presupune că această deficiență este din cauza legării excesive a cobalaminei de proteine de legare a cobalaminei în afară de factorul intrinsec care, în mod normal, este digerat de enzimele pancreatice. Înlocuirea p.o. a enzimelor pancreatice în timpul meselor va corecta deficiențele de vitamine și steatoreea. Incidența adenocarcinomului pancreatic este crescută la pacienții cu pancreatită cronică, cu o incidență cumulativă de 20 de ani de 4%. Durerea abdominală cronică este aproape omniprezentă în aceasta afecțiune și dependența de narcotice este comună. Niacina este o vitamină solubilă în apă, iar absorbția nu este afectată de disfuncția pancreatică exocrină.

107. Răspunsul este A.

(Cap. 48) Acest pacient are probabil pancreatită cronică legată de consumul de alcool de lungă durată, care este cea mai frecventă cauză a pancreatitei cronice la adulții din Statele Unite. Pancreatita cronică se poate dezvolta la persoanele care consumă peste 50 g de alcool pe zi (echivalentul a circa 850–1 100 mL de bere). Descrierea de către pacient a scaunelor moi este în concordanță cu steatoreea și crizele recurente de dureri abdominale sunt probabil legate de pancreatită. La majoritatea pacienților, durerile abdominale reprezintă simptomul cel mai proeminent. Cu toate acestea, până la 20% dintre persoanele cu pancreatită cronică se prezintă doar cu simptome de digestie necorespunzătoare. Evaluarea pentru pancreatita cronică trebuie să permită caracterizarea pancreatitei ca boală a intestinului gros vs. subțire. Boala intestinului gros este mai frecventă la bărbați și este mai probabil să fie asociată cu steatoreea. În plus, boala intestinului gros este asociată cu apariția calcificărilor pancreatice și cu valori anormale ale testelor funcției pancreatice exocrine. Femeile sunt mai susceptibile de a avea boala intestinului subțire, cu teste normale ale funcției exocrine pancreatice și radiografia abdominală normală. În boala intestinului subțite, progresia steatoreei este rară, iar durerea este receptivă la tratamentul cu enzime pancreatice. Constatările evidențiate pe radiografia abdominală și CT la acest pacient sunt caracteristice pancreatitei cronice și niciun fel de analize nu ar trebui să întârzie tratamentul cu enzime pancreatice. Tratamentul oral cu enzime pancreatice va îmbunătăți digestia necorespunzătoare și va conduce la creșterea în greutate, dar este puțin probabil să rezolve pe deplin simptomele digestiei necorespunzătoare. Dependența de narcotice se poate dezvolta frecvent la persoanele cu pancreatită cronică din cauza crizelor recurente și severe de durere. Cu toate acestea, deoarece durerea acestei persoane este ușoară, nu este necesar să se prescrie narcotice acum. O ERCP sau colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică (MRCP) poate fi luată în considerare pentru a evalua o posibilă strictură care poate ceda la tratament. Cu toate acestea, sfincterotomia este o procedură efectuată prin ERCP, care poate fi utilă în tratarea durerii legate de pancreatita cronică și nu este indicată la acest pacient. Angiografia, pentru a evalua boala ischemică intestinală, nu este indicată deoarece simptomele pacientului nu sunt în concordanță cu angina intestinală. Desigur, pierderea în greutate poate avea loc în acest cadru, dar pacientul se prezintă de obicei cu dureri abdominale postprandial și disproporționate în raport cu examenul clinic. Agenții prokinetici doar ar agrava probabil simptomele digestiei necorespunzătoare a pacientului și nu sunt indicați.

Scanned with OKEN Scanner

INDEX

Numerele marcate cu bold indică începutul discuției principale asupra subiectului; numerele cu „f" și „t" se referă la paginile cu figuri și, respectiv, tabele.

3TC. *Vezi* Lamivudină
5-fluorouracil
  boala metastatică și, 572
  cancerul pancreatic avansat și, 549
5-FU, 531-532
5HT. *Vezi* Serotonină
5'-nucleotidază, în evaluarea funcției hepatice, 341f, 343
6-mercaptopurină, 197, 200f, 426
α_1-antitripsină
  deficiența de
    ciroza cauzată de, 438
    constatările bioptice în, 449f
    diagnosticul, 335t
    în boli de ficat, 454-455
    prevalența, 454-455
    tratamentul, 455
  în enteropatia cu pierdere de proteine, 175
α-cetoacizi, 586
α-galactozidază, 87
α-metildopa, 393, 564
β-caroten, 594, 596
β-tocoferol, 597
γ-glutamil transpeptidază (GGTP)
  în boli hepatice induse de alcool, 429, 429t
  în evaluarea funcției hepatice, 341f, 342

Abces
  al psoasului, 261
  anorectal, 220, 221, 221f, 689, 710
  gingival, 9
  hepatic. *Vezi* Abces hepatic
  pancreatic, 507
  periapical, 9
  perinefretic, 260-261
  renal, 260-261
  subdiafragmatic, 6t
Abces hepatic, 258-260, 693, 713
  amebian
    diagnosticul, 259, 309f, 309-310, 310
    patogeneza, 308
    ruptură, 309
    tratamentul, 310, 310t
  candidozic, 259
    diagnosticul, 259
    etiologia, 259
    manifestări clinice ale, 259
    tratamentul, 259-260
Abces intraperitoneal, 257
  diagnosticul de, 258
  etiologia, 257
  manifestări clinice ale, 257-258
  patogeneza, 257
  tratamentul, 258, 258f
Abces splenic
  dureri abdominale în, 6t, 260
  etiologia, 260
  manifestări clinice ale, 260
  tratamentul, 260
Abdomen
  auscultarea, 71
  inspecția, 71
  palparea, 71
Abetalipoproteinemie
  biopsia mucoasei intestinului subțire în, 166, 167t
  diareea în, 49
  fiziopatologia, 162
Ablație prin radiofrecvență, 541
Absorbție
  afectarea, 81
  de carotenoizi, 594
  de carbohidrați, 162-163, 163t
  de lipide, 160t, 160-162, 161f
  de oxalat, 172
  de proteine, 163-164
  nutrimente, 157
  tulburări de, 156-178
Abuz sau dependență de alcool (alcoolism)
  afecțiuni dentare și, 10
  chestionar CAGE, 333, 333t
  diareea în, 48
  hemoragia gastrointestinală în, 58-59
  hepatita în, 66
  insuficiența pancreatică în, 49
  pancreatita cronică și, 508-509, 512
  pierderea involuntară în greutate în, 76
  prevalența, 432
  tiamina și, 604
  vitamina C și, 592
Acalazie, 82, 117, 686, 705
  afectarea relaxării LES în, 117-118, 118f
  clasică, 118f
  cu compresie esofagiană, 118f
  diagnosticul, 117, 118f
  diagnosticul diferențial de, 117
  disfagie în, 29-30
  manifestări clinice ale, 117
  spastică, 118f
  subtipuri de, 118f
  tratamentul, 31, 117-118
Acanthamoeba, 311-312, 312f
Acantocitoză, 162
Acarboză, 148
Accident vascular cerebral
  disfagia în, 29
  igiena dentară după, 19
Acetaminofen
  hepatotoxicitate cauzată de, 67, 387t, 389-392, 392, 449f
  metabolismul, 389, 391f
  supradozajul/intoxicația cu, 391-392, 392, 698-699, 720
Acetilcolină
  în deglutiție, 28
  în controlul neuronal al sistemului gastrointestinal, 42
Aciclovir, 125
Acid 13-*cis*-retinoic, 596
Acid alginic, 40
Acid chenodeoxicolic, 459
Acid clavulanic, 68
Acid clorhidric, 620
Acid colic, 459
Acid folic, 604
  suplimente, polipi adenomatoși și, 527
Acid folinic, 531
Acid gastric, 154
  ca barieră, 240
  descrierea, 80

Scanned with OKEN Scanner

neuroendocrine
factori de prognostic în, 557t
sindroame genetice și, 558t
tratamentul, 573
gastrointestinale, 552
caracteristici generale, 552, 553t
clasificare și patologie a, 552-558
sindroame, 554t-555t
nodulare, 544
pancreatice endocrine, 552, 553, 564-570
chimioterapie pentru, 572
comportament malign, 556
nefuncționale, 569
primare
HNPCC și, 526
localizarea, 570-571
pulmonare, 559
sesile, de cec, 528f
stromale gastrointestinale, 520, 523-524

Țări în curs de dezvoltare, 598
Țesut adipos, 626-627
brun (BAT), 626

UDCA, 465. *Vezi* Acidul ursodeoxicolic
UDP-glucuronoziltransferază, 348-349, 349f
Ulcerații
definiție, 127, 131
orale, 10, 13t
aftoase, 10, 13t
Ulcer Curling, 152
Ulcer duodenal, 686, 705
anamneza în, 136
constatări endoscopice în, 89, 89f
epidemiologia, 131
evaluarea diagnostică în, 137-138, 138f
examenul fizic în, 136-137
fiziopatologia, 132
indus de AINS, tratamentul, 143-144, 144t
manifestări clinice ale, 136-137
pancreatita acută, 501
patologia, 131
perforația în, 137
recurența, 147
tratamentul chirurgical al, 145-149, 146f
Ulcer gastric
adenocarcinomul gastric și, 522
carcinomul gastric și, 521
Ulcer peptic, 127, 565
afecțiuni legate de, 149
anamneza în, 136
boala Ménétrier și, 155
constatări endoscopice în, 89, 103
benigne, 89f, 137, 138f
hemoragie, 96, 96f
malignitate, 89f
diagnosticul diferențial al, 137
dispepsia în, 144
dureri abdominale în, 6t, 136-137
epidemiologia, 131
etiologia, 131-134, 136t
evaluarea diagnostică a, 137-138, 138f
examenul fizic în, 136-137
factori genetici în, 134-135
fiziologia gastrică în, 127f-129f, 128-130
fiziopatologia, 131-132, 133f, 134f
fumatul și, 135
gastrita și, 153
hemoragia gastrointestinală în, 57, 57t, 96, 96f, 137
indigestia în, 37
indusă de AINS, 132
epidemiologia, 135
fiziopatologia, 135, 135f
tratamentul, 143-144, 144t
legate de *H. pylori*, 57-58, 131-132, 262, 264f
leziuni ale mucoasei legate de stres, 152
manifestări clinice ale, 127, 136-137
mortalitatea în, 127
pancreatita acută, 501
perforația în, 137
prevalența, 127
prevenirea hemoragiei recurente în, 58
radiografia cu bariu în, 137, 138f
recurența, 147
sindromul Zollinger-Ellison și, 149-152
tratamentul, 139-149
abordarea pacientului, 144-145, 145f
agenți citoprotectori, 139t, 141-142
analogi de prostaglandine, 139t, 141
antagoniști ai receptorilor H2, 139t, 139-140
antiacide, 139, 139t
chirurgical, 145-149, 146f
eradicarea *H. pylori*, 142t, 142-143
inhibitori ai pompei de protoni, 139t, 140-141
preparate cu bismut, 139t, 141
sucralfat, 139t, 141
Ulei de ricin, 48
Unghi recto-anal, 43, 55
Unghi rectoanal, 43f
United Network of Organ Sharing (UNOS)
carcinomul hepatocelular și, 541
transplantul de ficat și, 479, 479t
Uremie
dureri abdominale în 5
greață și vărsături în 34
Urină
excreția5HIAA, 562
metaboliți, 629
pierdere de tiamină în, 587
pierdere excesivă a, 616
Urobilinogen, 63, 349
Uveită, 194

Vaccin antihepatită A, 339
în boli de ficat, 381
la adulți, 381, 382t
la copii, 381, 382t
profilaxia postexpunere, 381
Vaccinul antihepatită B, 339, 698, 719
la adulți, 383t
la pacienții hemodializați, 383t
la sugari si copii, 383t
utilizarea profilaxiei postexpunere, 382-383
Vaccin antiholeră
cu celulele integrale omorâte, 295
cu virus viu atenuat, 295
Vaccin antirotavirus, 304
Vaccin gripal, 339
Vaccin pneumococic, 339
Vaccinări (imunizări), 381-382, 382t
Vagotomie, 146f, 146-147
Valaciclovir, 125
Valori calorice, 655
Valproat/acid valproic
hepatotoxicitatea cauzată de, 393
obezitatea și, 634
Vancomicină, 250, 251t
Varice
esofagiene, 700, 722
constatări endoscopice în, 96-97, 97f
în hipertensiune portală, 439, 441f

Scanned with OKEN Scanner

ligatura, 58
sângerarea gastrointestinală, 57t, 58
fundice gastrice, 97, 97f
Varicelă, 11t
Vasa recti, 212
Vasoconstrictoare, 19
Vărsat de vânt. *Vezi* Varicelă
Vărsături, 32-33
activatori ai, 32-33
bulimia nervoasa și, 648
coordonarea, 32
definiția, 32
funcționale, 34
în colecistita acuta, 465
în obstrucție intestinală acută, 228
ruptura Mallory-Weiss după, 125
Vârstnici
abcesul hepatic în, 259
apendicita la, 233
necesarul de apă, 577
pierderea involuntară în greutate la, 75
reglarea greutății în 75
sănătatea orală, 20
VBG. *Vezi* Gastroplastie verticală în bandă
Vedere, retinaldehida și, 594
VEGF. *Vezi* Factorul de creștere al endoteliului vascular
Ventilație mecanică, 620
Verapamil, 567
Veruci, 16t
Vezica biliară
cancerul de, 69, 545
concentrarea bilei în, 460
de porțelan, 468
funcții, 459
hipomotilitate de, 461
Vibrio alginolyticus, infecția cu, 296t, 298
Vibrio cholerae
aderența, 238
diaree cauzată de, 690, 711
epidemiologia, 290-292, 291f-292f
genomul, 292
identificarea în laborator a, 293
microbiologia de, 290-292
non-O1/O139, 296t, 297
producerea de toxine, 292
Vibrio parahaemolyticus, 244t, 296, 296t
Vibrio vulnificus, 296t, 297-298
Videocapsulă endoscopică, 61
VIP. *Vezi* Peptida intestinală vasoactivă
VIPoame, 48, **557**, 568-569
Virus herpes simplex, infecția
ca infecții oportuniste, 33
diareea în, 44
esofagita, 125
manifestări cutanate de, 11t
orofacială, 11t
proctita, 191t, 192
Virus Norwalk. *Vezi* Norovirus, infecția cu
Vitamina A, **594**
deficiență, 9, 595
depozite în organism, 586,
intoxicația cu, 596
metabolismul, 594
surse alimentare de, 594-595
toxicitatea acută a, 595-596
Vitamina B_{12}, 586, 591-592
Vitamina C, 592, 604
absorbție și surse alimentare, 592
deficiență de, 9, 592
toxicitate, 592
Vitamina D
deficiență de, 9, 596
malabsorbția, legată de chirurgie, 149
metabolismul, 596
toxicitatea, 597
Vitamina E
absorbție și metabolism, 597
deficiență, tratament, 597
necesități, 597
toxicitate, tratamentul, 597
Vitamina K, 597-598
carcinomul hepatocelular și, 542-543, 543t
deficit de, 599
Vitamină(e), **586**
absorbția de, 158
antioxidante, 527
boli și, 586
deficit, și exces, 585-600
DRI pentru, 578t-579t
funcții, 589f-590f
legate de hematologie, 586
malnutriție, 587t
necesități, 616-617
status, 608
structura, 589f-590f
Vittaforma spp., 317
VLCD. *Vezi* Diete cu calorii foarte puține
VLDL. *Vezi* Lipoproteine cu densitate foarte scăzută
Volume de fluid enteric, 615t
Volvulus sigmoid, 99
VTE. *Vezi* Tromboembolism venos
Warfarină
pentru procedurile endoscopice, 109f, 110f
toxicitatea vitamina E și, 597
Xeroftalmie, 176t, 595
Xerostomie
afecțiuni dentare și 9
etiologia, 18
halitoza cauzată de, 20
indusă de droguri, 18
Yersinia spp., infecția cu (yersinioză)
apendicita vs., 233
boli inflamatorii intestinale vs., 191, 191t
complicații ale, 45
diagnosticul, 46
diareea, 44, 45t
febra tifoidă, 239t
manifestările clinice ale, 45t
ZES. *Vezi* Sindromul Zollinger-Ellison
Zgomote abdominale, 537
Zgomote peristaltice, 7
Zidovudină, 14t
Zinc, 604
deficitul de, 598-599
pastile de gluconat, 599
seric, 598
suplimente, pentru encefalopatia hepatică, 444
toxicitatea, 599
Zona de declanșare chemoreceptoare, 32
Zona postrema (zona de declanșare a chemoreceptorilor), 32, 34
Zona zoster. *Vezi* Herpes zoster
Zonisamidă, 36

Scanned with OKEN Scanner

HARRISON GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE

Oferind o compilație superbă de capitole legate de gastroenterologie și hepatologie din *Harrison's Principles of Internal Medicine*, ediția a 18-a, această lucrare cuprinde cele mai recente cunoștințe în domeniu, susținute de rigoarea științifică și autoritatea bine-cunoscute. Veți găsi capitole scrise de editori și colaboratori de renume, într-o prezentare ideală pentru sala de curs sau de examen, în clinică sau în salon.

Cuprinde:

- Subiectele esențiale privind gastroenterologia și hepatologia: manifestările principale ale bolilor, diagnosticul diferențial și evaluarea diagnostică, managementul afecțiunilor, obezitatea, nutriția și tulburările de alimentație.
- Cele mai noi progrese din genetică, biologie celulară, fiziopatologie și tratament.
- Integrarea fiziopatologiei cu managementul clinic.
- 107 întrebări și răspunsuri pentru autoevaluare.
- 60 de capitole scrise de medici care sunt specialiști recunoscuți în domeniul gastroenterologiei.
- O *Anexă* utilă cu valori de laborator de importanță clinică.

Această carte nu este destinată doar medicilor în formare, ci și studenților medicinești, clinicienilor practicieni și altor profesioniști din asistența medicală care caută să-și actualizeze cunoștințele din acest domeniu ce avansează rapid.

www.all.ro
ISBN 978-606-567-290-5
9 786065 872905

Scanned with OKEN Scanner